

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

КАЗАНЦЕВА Тетяна Василівна

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64:616-056.52]:577.121-08

**МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ
ЗМІНИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, АСОЦІЙОВАНУ
З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ДРУГОГО ТИПУ ТА ОЖИРІННЯМ
І ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ**

14.01.11 - кардіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ - 2007

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України, м. Чернівці

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК

доктор медичних наук, професор

БІЛЕЦЬКИЙ Семен Віссаріонович,

Буковинський державний медичний університет, завідувач кафедри сімейної медицини

ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ:

доктор медичних наук, професор

МАНЬКОВСЬКИЙ Борис Микитович,

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України, заступник директора з наукової роботи, керівник відділу профілактики та лікування цукрового діабету, м. Київ;

доктор медичних наук

КУПЧИНСЬКА Олена Георгіївна,

Національний науковий центр „Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” АМН України, провідний науковий співробітник відділу гіпертонічної хвороби, м. Київ.

Провідна установа

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України, м. Київ.

Захист дисертації відбудеться 20.06.2007 року о 13-30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.08 при Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця МОЗ України (03057, м. Київ, просп. Перемоги, 34).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України за адресою: 03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1.

Автореферат розісланий 16.05. 2007 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 26.003.08,

к.мед.н., доцент

Мальчевська Т.Й.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. За багатьма базовими показниками здоров'я населення (поширеність, захворюваність, смертність, інвалідність) хвороби системи кровообігу займають провідні позиції в Україні, а за деякими з них вийшли на перше місце (Коваленко В.М., 2006). Зокрема, проблема артеріальної гіпертензії (АГ) є однією з найактуальніших у сучасній медицині. За даними епідеміологічних досліджень, підвищений артеріальний тиск (АТ) мають майже 44% дорослого населення (Свіщенко Є.П. та співавт., 2004).

Останніми роками все частіше увага вчених привертається до вивчення взаємозв'язку метаболічних порушень та ожиріння з ростом серцево-судинних захворювань. За даними літератури ризик серцево-судинних ускладнень починає зростати вже при масі тіла на верхній межі норми і, прогресуючи, зростає з її збільшенням (Mikhail N. et al., 1999). Так, збільшення маси тіла на 30-65% визначає підвищення ризику виникнення АГ у 2-6 разів. На кожні 10 кг маси тіла систолічний АТ підвищується на 2-3 мм рт.ст., діастолічний АТ – на 1-3 мм рт.ст.

Відповідно до сучасних уявлень, значну роль у розвитку АГ відіграє інсулінорезистентність (ІР), наслідком якої є хронічна компенсаторна гіперінсулінемія. Ще в 1985 році Ferranini E. та співавт. припускали, що інсулін чи ІР можуть мати велике значення в патогенезі гіпертонічної хвороби (ГХ). У клінічних дослідженнях останніх років виявлена щільна позитивна кореляція між гіперінсулінемією, ІР та АТ (Ащеулова Т.В., 2002).

Нові погляди на патогенетичні чинники АГ вимагають спеціальних підходів до лікування з урахуванням впливу антигіпертензивних препаратів на чутливість тканин до інсуліну.

Ще одним напрямом запобігання АГ та її ускладнень є профілактична медицина. Саме в цьому напрямі існує багато реальних, доступних методів корекції захворювання, які не потребують великих витрат з боку держави та хворих, зокрема – дієта (Медведев І.Н., 2006), фізичні тренування (ФТ) (Wood D. et al., 1998). Аналогічний ФТ ефект на організм здорової та хворої людини чинять гіпоксичні тренування (ГТ). Останні, у хворих на ГХ, сприяють підвищенню функціонального резерву кардіореспіраторної системи і корекції порушень вуглеводного та ліпідного обмінів (Левіна Л.Н., 2001; Коркушко О.В. та співавт., 2006). Однак ГТ властива низка недоліків, пов'язаних із розвитком дихального алкалозу та метаболічного ацидозу внаслідок виникнення гіпервентиляції легень. Вказані недоліки ГТ можуть бути усунені додаванням у гіпоксичну суміш CO_2 (Білецький С.В., 1994). До недоліків ГТ та гіпоксично-гіперкапічних тренувань (ГГТ) у барокамері приєднуються також їх велика вартість та необхідність утримання технічного персоналу для обслуговування барокамери, що робить їх важкодоступними для закладів системи практичної охорони здоров'я.

Для утворення гіпоксично-гіперкапічної газової суміші можна використовувати простий, доступний метод – дихання через додатковий “мертвий простір” (ДМП). У медичній літературі ми

не зустріли повідомлень про застосування ГТТ методом ДМП у хворих на ГХ з проявами метаболічного синдрому, що і визначило актуальність дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету „Комплексна діагностика метаболічних порушень, стану гемодинаміки і вегетативного гомеостазу у хворих на гіпертонічну хворобу різного віку і статі та у поєднанні з ЦД 2-го типу, диференційоване лікування і профілактика” (державний реєстраційний номер – 0103U005704), а дисертант – відповідальним її виконавцем.

Мета дослідження: вивчити характер порушень вуглеводного та ліпідного обмінів, структурно-функціональних змін серця у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням з метою підвищення ефективності лікування.

Завдання дослідження:

1. Визначити показники ліпідно-вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу за наявності синдрому інсулінорезистентності.
2. Оцінити структурно-функціональний стан міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від складових метаболічного синдрому (ожиріння, інсулінорезистентність чи цукровий діабет, дисліпідемія).
3. Оцінити ефективність фармакологічної корекції метаболічних порушень при застосуванні агоністів імідазолінових рецепторів, інгібіторів АПФ та дослідити їх вплив на структурно-функціональний стан міокарда при тривалому (20 тижнів) застосуванні.
4. З'ясувати вплив гіпоксично-гіперкапічних тренувань методом дихання через додатковий „мертвий” простір на показники вуглеводного та ліпідного обмінів.

Об'єкт дослідження: метаболічні розлади та структурно-функціональні зміни міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу.

Предмет дослідження: клінічні та функціональні прояви гіпертонічної хвороби, інсулінорезистентності та супутньої патології (ожиріння, цукровий діабет 2-го типу), динаміка біохімічних та загальноклінічних параметрів крові, стану ліпідного та вуглеводного обмінів, ефективність лікування при застосуванні моксонідину, еналаприлу та ГТТ методом дихання через додатковий „мертвий” простір.

Методи дослідження: клінічний (оцінка перебігу гіпертонічної хвороби із супутньою патологією (ожиріння, ЦД 2-го типу); антропометричний (індекс маси тіла, окружність талії); лабораторний (загальний аналіз крові, сечі, тест толерантності до глюкози (ГТГ), імунореактивний інсулін (ІРІ), глікозильований гемоглобін (HbA1c), ліпідний спектр крові, загальний холестерол (ЗХС), триацилгліцероли (ТГ)); інструментальний (ЕКГ, ЕхоКГ, вимірювання АТ); статистичний.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено спосіб, який може розцінюватися як додаткова основа для побудови лікувально-профілактичних програм хворих на гіпертонічну хворобу із включенням гіпоксично-гіперкапічних тренувань та інших заходів подібного спрямування.

Встановлено позитивний вплив тривалої (20 тижнів) терапії еналаприлом (10-20 мг/добу) та моксонідіном (0,2-0,4 мг/добу) на структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка, яка призвела до зменшення гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Вперше обґрунтовано додаткове призначення ГГТ методом дихання через додатковий „мертвий простір” у комплексній терапії хворих на гіпертонічну хворобу із супровідними ЦД 2-го типу та ожирінням (деклараційний патент України на винахід №12982U А61Н31/00, А61М16/00 „Спосіб використання гіпоксично-гіперкапічних тренувань (ГГТ) у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) методом дихання через додатковий „мертвий простір”) і доведена їх ефективність, яка полягає в потенціюванні метаболічного ефекту антигіпертензивної терапії.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дисертації впроваджені в практику лікувально-профілактичної роботи КМУ міської поліклініки №3 м. Чернівці, Чернівецького обласного клінічного ендокринологічного диспансеру, лікарських амбулаторій Чернівецької області, лікувально-профілактичних закладів Хмельницької та Закарпатської областей.

Особистий внесок здобувача полягає в обґрунтуванні актуальності та аналізі глибини вивчення теми роботи, здійсненні патентно-інформаційного пошуку, виборі та опрацюванні методів дослідження. Автор самостійно виконала увесь клінічний етап обстеження (127 хворих та 21 практично здорова особа), що включав відбір пацієнтів, їх фізикальне обстеження, аналіз результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження, формування груп, вибір та призначення лікування. Дисертантом самостійно проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написано текст дисертації, зроблено висновки, підготовлено до друку результати дослідження.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації були представлені та обговорювалися на щорічних підсумкових наукових конференціях співробітників Буковинського державного медичного університету; X конгресі СФУЛТ (Чернівці, 2004), VIII з'їзді ВУЛТ (Івано-Франківськ, 2005), Всеукраїнських науково-практичних конференціях „Сучасні методи діагностики і лікування в клініці внутрішніх хвороб” (Вінниця, 2004), „Терапевтичні читання пам'яті академіка Л.Т.Малої” (Харків, 2004), „Підготовка сімейних лікарів та моделі впровадження сімейної медицини в Україні” (Чернівці, 2005), регіональній науково-практичній конференції „Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування”

(Івано-Франківськ, 2004), III Міжнародній медико-фармацевтичній конференції студентів та молодих учених (Чернівці, 2006).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, серед яких 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (1 - самостійна), 1 деклараційний патент України на винахід, 2 посвідчення на раціоналізаторську пропозицію та 11 тез у матеріалах наукових конгресів, конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Дисертаційна робота викладена на 139 сторінках, її основний текст займає 114 сторінок. Дисертація ілюстрована 20 таблицями, 15 рисунками. Показчик літератури містить 229 джерел (123 – кирилицею та 106 – латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 127 хворих на ГХ I-II стадії (чоловіків – 49, жінок – 78). Серед обстежених у 16 встановлена ГХ I стадії та в 111 – II стадії. У 57 осіб ГХ проходила на тлі ожиріння, у 64 – на тлі ЦД 2-го типу. Середній вік хворих становив $54,62 \pm 2,97$ року. Контрольну групу для порівняння результатів досліджень склали 21 практично здорова особа віком від 25 до 53 років, у тому числі 7 чоловіків і 14 жінок.

Хворі були розподілені на 4 групи: 1-ша група – 31 хворий на ГХ без ожиріння, 2-га група – 32 хворих на ГХ із супровідним ожирінням, 3-тя група – 39 хворих на ГХ із супровідним ЦД 2-го типу без ожиріння, 4-та група – 25 хворих на ГХ із супровідним ЦД 2-го типу та ожирінням.

Діагноз ГХ базувався на підставі анамнестичного, клінічного та лабораторно-інструментального досліджень із використанням критеріїв, рекомендованих ВООЗ/МТГ (1999) та Українського товариства кардіологів (2004).

Критеріями виключення хворих із дослідження, крім симптоматичного характеру АГ, були супутня ниркова патологія, загострення хронічних та наявність гострих запальних захворювань, ЦД 1-го типу та ускладнення ЦД 2-го типу (діабетична нефропатія, діабетична стопа).

Рівень офісного АТ оцінювали за середнім АТ, отриманим у результаті трьох вимірювань, виконаних із 2-хвилинними інтервалами в положенні хворого сидячи після 15 хв відпочинку непрямим аускультативним методом Короткова М.С.

Для визначення наявності та ступеня ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ). Ожиріння встановлювали за збільшенням ІМТ більше 30 кг/м^2 . Для оцінки абдомінального типу ожиріння (АО) визначали окружність талії (ОТ).

Діагностику ЦД та інших категорій гіперглікемії проводили згідно з класифікацією ВООЗ (1999).

Стан компенсації вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще та через 2 години після навантаження глюкозою (тест толерантності до глюкози (ТТГ)) глюкозооксидазним методом; вмістом у крові інсуліну натще методом імуноферментного аналізу, вмістом у крові HbA1c. Синдром IP встановлювали за ІМТ >28 кг/м², ОТ >102 см (у чоловіків) та > 88 см (у жінок), показником НОМА-IR, який у нормі не перевищує 2,77; вмістом у крові ІРІ натще – вище 20 мкОД/мл, ЗХС – вище 5,2 ммоль/л, ТГ – вище 1,7 ммоль/л.

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом ЗХС, ТГ, ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) за допомогою діагностичних стандартних наборів фірми „Simko Ltd” (м. Львів) та PLIVA-Lachema a.s. (Чехія).

Структурно-функціональний стан міокарда оцінювали за допомогою ЕхоКГ на ультразвуковому апараті ULTRAMARK-9. Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за формулою Penn Convention: $ММЛШ_{Penn} = 1.04 \times [(КДР + Тзд + Тмд)^3 - КДР^3] - 13.6$, де КДР – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; Тзд та Тмд – відповідно товщина задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перетинки в діастолу. Індекс маси міокарда (ІММЛШ) розраховували як процентне відношення ММЛШ до площі поверхні тіла (BSA) [$BSA(m^2) = 0,0001 \times (71,84) \times (V)^{0,425} \times (R)^{0,725}$, де V(кг), R(см)]. Гіпертрофію міокарда ЛШ (ГМЛШ) діагностували за $ІММЛШ \geq 116$ г/м² (у чоловіків) та ≥ 104 г/м² (у жінок) (Diez J. et al., 1995).

Згідно з принципом рандомізації хворі були розподілені на 3 групи, кожна з яких складалася з двох підгруп. Перша підгрупа 1-ї групи (1а) – 44 хворих на ГХ I-II ст. отримували метаболічну терапію (мілдронат по 5 мл в/в струменево, розчин тіотріазоліну 2,5% – 2 мл в/м протягом 10 днів), еналаприл (10-20 мг/добу) впродовж 20 тижнів; друга підгрупа (1б) – 13 хворих на ГХ I-II ст. із супровідним ЦД 2-го типу, які отримували метаболічну терапію, пероральний цукрознижувальний препарат – гліметірид у дозі, необхідній для досягнення компенсації ЦД, еналаприл (10-20 мг/добу) впродовж 20 тижнів, аторвастатин 10 мг/добу. Перша підгрупа 2-ї групи (2а) – 19 хворих на ГХ I-II ст., які отримували метаболічну терапію; друга підгрупа (2б) – 26 хворих на ГХ I-II ст. із супровідним ЦД 2-го типу, які отримували метаболічну терапію, гліметірид у дозі, необхідній для досягнення компенсації ЦД, аторвастатин 10 мг/добу. Як базовий антигіпертензивний засіб хворим 2-ї групи призначався моксонідин 0,2-0,4 мг/добу – впродовж 20 тижнів. Третя група (3) – 25 хворих на ГХ I-II ст. та супровідний ЦД 2-го типу: перша підгрупа (3а) – 13 хворих, які отримували лікування за схемою, аналогічною 1б підгрупі; друга підгрупа (3б) – 12 хворих, які отримували лікування за схемою, аналогічною 2б підгрупі. Пацієнтам 3-ї групи додатково був призначений курс ГГТ методом дихання через ДМП об'ємом 500, 700 і 1000 мл³. ГГТ проводилися тричі на день по 15 хв з визначенням АТ і пульсу до та після процедури під контролем середнього медичного персоналу (у стаціонарі) та самостійно, після опанування хворим даної методики. Після

виписки зі стаціонару хворі продовжували тренування за зазначеною схемою. Загальна тривалість тренувань становила 1 місяць.

Статистична обробка результатів дослідження здійснена на персональному комп'ютері AMD Athlon XP-1800 за допомогою Microsoft Excel та комп'ютерної програми „BioStat”. Залежно від характеру розподілу даних застосовували процедури параметричного та непараметричного аналізу. Дані представлені у вигляді середніх значень та стандартної похибки середньої величини. Різниця між сукупностями даних визнавалася вірогідною при рівні статистичної значущості (p) меншому за 0,05. Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати досліджень. Аналіз проведених досліджень показав, що вміст глюкози крові натще та через 2 год після ТТГ у хворих 1-ї та 2-ї груп знаходився в межах норми. Однак у хворих 2-ї групи (ГХ із супровідним ожирінням) даний показник був вірогідно вищий за показник практично здорових осіб – відповідно $5,41 \pm 0,12$ ммоль/л та $6,46 \pm 0,12$ ммоль/л (у здорових – $4,53 \pm 0,06$ ммоль/л та $5,05 \pm 0,12$ ммоль/л; $p < 0,05$). У хворих 3-ї та 4-ї груп встановлено вірогідне підвищення натщесерцевої глікемії, глікозильованого гемоглобіну, у середньому, у 2 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою, тобто, у обстежених хворих мала місце субкомпенсація вуглеводного обміну. Базальний вміст інсуліну крові в досліджуваних 1-ї групи (ГХ без ожиріння) не різнився від показника контрольної групи і становив $12,68 \pm 1,03$ мкОД/мл (у здорових – $9,75 \pm 0,18$ мкОД/мл; $p > 0,05$). У хворих на ГХ із супровідним ожирінням (2-га група) останній не виходив за межі норми і становив $18,48 \pm 0,97$ мкОД/мл, однак порівняно із практично здоровими особами був вірогідно вищим ($p < 0,05$). У пацієнтів 3-ї (ГХ+ЦД) та 4-ї (ГХ+ЦД+ожиріння) груп базальний вміст інсуліну крові значно перевищував норму і становив відповідно $38,60 \pm 1,13$ мкОД/мл та $38,24 \pm 1,51$ мкОД/мл, що, у середньому, вище за показник контрольної групи в 3,9 рази. Тобто, в обстежуваних осіб мала місце інсулінорезистентність.

За антропометричними показниками, рівнем ЗХС, ТГ та ЛПНГ всі групи досліджуваних вірогідно різнилися від контрольної групи ($p < 0,05$). Більш вираженими були зміни у хворих 3-ї та 4-ї груп. Так, вміст ТГ та ЗХС у хворих 3-ї групи становив $1,96 \pm 0,11$ ммоль/л та $6,92 \pm 0,24$ ммоль/л, у хворих 4-ї групи відповідно – $2,19 \pm 0,16$ ммоль/л та $7,33 \pm 0,21$ ммоль/л, що, у середньому, у 2,5 та 1,7 рази більше порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$).

При порівнянні антропометричних показників та показників ліпідного обміну між групами хворих нами було виявлено наступне: за рівнем ліпідів (ЗХС, ТГ, ЛПНГ) хворі 1-ї та 2-ї груп між собою вірогідно не різнилися. Однак у досліджуваних 2-ї групи ми спостерігали тільки тенденцію до збільшення вмісту ТГ. Аналогічні зміни спостерігалися між показниками досліджуваних 3-ї та 4-ї груп. Концентрація ЗХС, ТГ у хворих на ГХ із супровідним ЦД 2-го типу без/з ожирінням була

однаково високою порівняно з хворими 1-ї та 2-ї груп ($p < 0,001$). Вміст ЛПНГ у 3-й та 4-й групах досліджуваних вірогідно перевищував аналогічний показник хворих 1-ї групи ($p < 0,001$).

Кореляційний аналіз між антропометричними показниками та показниками ліпідного обміну виявив прямий взаємозв'язок низької та помірної щільності між ОТ та ЗХС ($r=0,58$; $p < 0,05$); ОТ та ТГ ($r=0,37$; $p < 0,05$); ОТ та ЛПНГ ($r=0,53$; $p < 0,05$) у хворих з ізольованою ГХ; у групі хворих на ГХ із супровідним ожирінням – між ІМТ та ТГ ($r=0,36$; $p < 0,05$); ІМТ та ЛПНГ ($r=0,60$; $p < 0,05$); ОТ та ЛПНГ ($r=0,38$; $p < 0,05$).

У розвитку та прогресуванні АГ провідну роль відіграє ІР, яка за даними деяких дослідників розглядається як незалежний фактор ризику виникнення і розвитку ряду захворювань (Reaven G.M., 1988).

Вивчалися метаболічні показники та структурно-функціональний стан міокарда у хворих на ГХ залежно від наявності синдрому ІР. До 1-ї групи увійшли хворі з нормальною чутливістю до інсуліну і непорушеною толерантністю до глюкози. До 2-ї групи увійшли хворі з ознаками синдрому ІР (табл.1).

Порівняно з практично здоровими особами у хворих на ГХ без синдрому ІР (1-ша група) вірогідно вищою була концентрація ТГ ($1,46 \pm 0,06$ ммоль/л; $p < 0,05$), у досліджуваних 2-ї групи (із синдромом ІР) спостерігали вірогідне підвищення натщесерцевої глікемії, у середньому, в 1,9 раза, інсуліну крові натще – у 3 рази, ЗХС – в 1,5 раза, ТГ – у 2,6 раза.

Порівнюючи показники структурно-функціонального стану міокарда у хворих на ГХ та практично здорових осіб, ми спостерігали вірогідно більші показники товщини задньої стінки в діастолу (Тзд), кінцеводіастолічного (КДР) та кінцевосистолічного (КСР) розмірів ($p < 0,05$), тенденцію до збільшення ММЛШ та ІММЛШ у хворих 1-ї групи (без синдрому ІР). Досліджувані 2-ї групи (із синдромом ІР) вірогідно різнилися за всіма показниками ($p < 0,05$). Зокрема, ММЛШ та ІММЛШ у даної групи досліджуваних перевищили аналогічний показник контрольної групи в 1,6 та 1,5 раза відповідно ($p < 0,05$). ММЛШ у хворих із синдромом ІР була більшою, у середньому, в 1,3 раза від ММЛШ хворих 1-ї групи; Тзд та товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (Тмд) – в 1,2 раза відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Показники вуглеводного, ліпідного обмінів та структурно-функціонального стану міокарда в практично здорових осіб та хворих на ГХ залежно від наявності інсулінорезистентності, (M±m)

Показники	Практично здорові особи, (n=21)	1-ша група	2-га група
		хворі на ГХ без синдрому ІР, (n=30)	хворі на ГХ із синдромом ІР, (n=31)
<i>Біохімічні показники</i>			
Глюкоза натще,	4,53±0,06	5,14±0,30	8,81±0,41*/**

ммоль/л			
Інсулін натще, мкОД/мл	9,75±0,18	12,59±1,37	30,09±2,27*/**
ЗХС, ммоль/л	4,39±0,18	4,52±0,10	6,74±0,28*/**
ТГ, ммоль/л	0,82±0,04	1,46±0,06*	2,11±0,16*/**
ЛПНГ	42,95±1,09	45,58±1,49	60,70±3,64*/**
<i>Структурно-функціональний стан міокарда</i>			
Тзд, см	0,94±0,02	1,05±0,02*	1,23±0,03*/**
Тмд, см	0,95±0,02	1,06±0,08	1,26±0,03*/**
КДР, см	4,75±0,08	4,99±0,15*	5,03±0,10*
КСР, см	3,01±0,06	3,38±0,13*	3,29±0,08*
ММЛШ, г	183,80±10,77	234,06±24,57	302,11±15,69*/**
ІММЛШ, г/м ²	103,60±5,73	126,75±11,65	150,26±7,75*

Примітки: * - різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб (p<0,05); ** - різниця вірогідна порівняно з хворими без синдрому ІР (p<0,05)

ГМЛШ, яка посідає важливе місце в прогресуванні ГХ, була виявлена в 19 (61,3%) осіб із синдромом ІР і лише в 5 (16,7%) осіб без ІР. Отримані дані підтверджують вплив гіперінсулінемії на розвиток ГМЛШ у хворих на ГХ та інсулінорезистентність.

У досліджуваних із синдромом ІР виявлений щільний кореляційний взаємозв'язок між ММЛШ та ІРІ (r=0,61; p<0,05); ІММЛШ та ІРІ (r=0,69; p<0,05); ІММЛШ та глюкозою (r=0,61; p<0,05); Тзд та ІРІ (r=0,70; p<0,05); КДР та ІРІ (r=0,53; p<0,05); КСР та ІРІ (r=0,59; p<0,05) і слабкий – між ІМТ та ММЛШ (r=0,35; p<0,05).

Для оцінки вираженості порушень вуглеводного обміну у хворих на ГХ залежно від наявності ожиріння ми обстежили 63 хворих, які були розподілені на дві групи: 1-ша група – 31 пацієнт із нормальною та надлишковою масою тіла, 2-га група – 32 пацієнти із супровідним ожирінням.

У результаті дослідження встановлено, що позитивний ТТГ був виявлений у 3 (9,7%) осіб 1-ї групи (ГХ без ожиріння), та у 8 (25%) осіб 2-ї групи (ГХ із ожирінням). Вміст інсуліну крові натще > 20 мкОД/мл виявлений у 4 (12,9%) осіб 1-ї групи та 11 (34,4%) осіб 2-ї групи; індекс ІР НОМА > 2,77 – відповідно у 4 (12,9%) хворих на ГХ без ожиріння та 13 (40,6%) хворих на ГХ із супровідним ожирінням.

Нами вивчався вплив антигіпертензивної та комбінованої (антигіпертензивна терапія+ГГТ) терапії на показники вуглеводного та ліпідного обмінів, структурно-функціональний стан міокарда в 127 хворих на ГХ. Дослідження проводили до лікування, через 1 та 5 місяців від початку лікування.

Еналаприл (10-20 мг/добу) приймали 57 хворих на ГХ І-ІІ стадії (33 жінки і 24 чоловіки), які були розподілені на дві підгрупи: підгрупа 1а – 44 хворих на ізольовану ГХ та підгрупа 1б – 13 хворих на ГХ із супровідним ЦД 2-го типу. *Моксонідин* (0,2-0,4 мг/добу) приймали 45 хворих на

ГХ I-II стадії (29 жінок і 16 чоловіків), у тому числі: підгрупа 2а – 19 хворих на ізольовану ГХ та підгрупа 2б – 26 хворих на ГХ із супровідним ЦД 2-го типу.

Під впливом терапії як еналаприлом, так і моксонідіном спостерігалася позитивна динаміка показників ліпідного та вуглеводного обмінів. Однак в осіб з ізольованою ГХ динаміка показників була кращою, ніж у осіб із супровідним ЦД 2-го типу. Так, у досліджуваних осіб 1а підгрупи вірогідно ($p < 0,05$) знизилася: вміст ЗХС – на 9,5%, який наблизився до показника контрольної групи ($4,39 \pm 0,18$ ммоль/л), ТГ – на 24,2% та ЛПНГ – на 9,2%; у досліджуваних осіб 2а підгрупи вміст ЗХС знизився відповідно на 11%, ТГ – на 23%, ЛПНГ – на 13,8%. У досліджуваних осіб 1б та 2б підгруп (ГХ із супровідним ЦД) вміст ліпідів крові хоча і знизився після лікування, однак залишався вищим порівняно із контролем.

Вміст глюкози крові та базального інсуліну до лікування в осіб 1а та 2а підгруп (ГХ без ЦД) знаходився в межах норми, однак вірогідно різнився від показників практично здорових осіб ($p < 0,05$). Після курсу лікування концентрація останніх вірогідно знизилася ($p < 0,05$), зокрема, у підгрупі 1а інсулін крові, який до лікування становив $16,00 \pm 1,97$ мкОД/мл знизився до $13,42 \pm 1,28$ мкОД/мл, глюкоза крові нормалізувалася ($4,68 \pm 0,09$ ммоль/л) і наблизилася до показника контрольної групи ($4,53 \pm 0,06$ ммоль/л; $p > 0,05$); у 2а підгрупі вміст глюкози крові натще знизився від $5,24 \pm 0,34$ ммоль/л до $4,92 \pm 0,26$ ммоль/л (-6,1%), спостерігалася тенденція до зниження базального рівня інсуліну крові від $18,07 \pm 1,49$ мкОД/мл до $14,93 \pm 1,20$ мкОД/мл (-17,4%). Що стосується індексу НОМА-IR, то суттєвих змін на фоні терапії нами відмічено не було.

У пацієнтів із супровідним ЦД 2-го типу в ході лікування було виявлено вірогідне ($p < 0,05$) зниження натщесерцевого вмісту глюкози від $8,39 \pm 0,54$ ммоль/л до $7,04 \pm 0,44$ ммоль/л (підгрупа 1б – еналаприл) та від $8,41 \pm 0,48$ ммоль/л до $7,57 \pm 0,33$ ммоль/л (підгрупа 2б – моксонідин); базального рівня інсуліну крові від $37,62 \pm 2,08$ мкОД/мл до $33,85 \pm 2,52$ мкОД/мл (підгрупа 1б) та від $42,09 \pm 1,54$ мкОД/мл до $37,85 \pm 1,27$ мкОД/мл (підгрупа 2б), що непрямо вказує на покращання периферійної чутливості до інсуліну. Вміст HbA1c знизився, у середньому, на 20% ($p < 0,05$).

Вплив еналаприлу та моксонідину на структурно-функціональний стан міокарда оцінювали за даними ЕхоКГ після 20-тижневого курсу лікування.

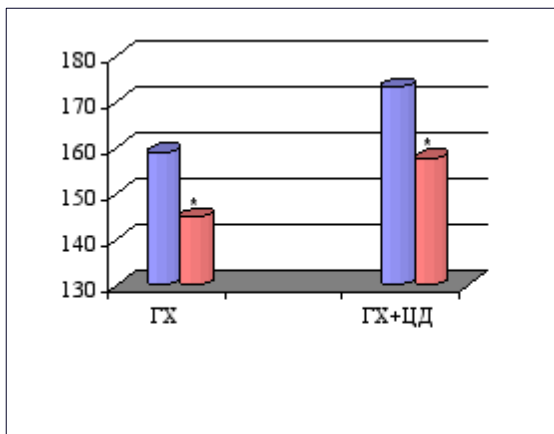


Рис. 1 Динаміка показників індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) у хворих на гіпертонічну хворобу на фоні лікування еналаприлом

Примітка. * - різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,001$)

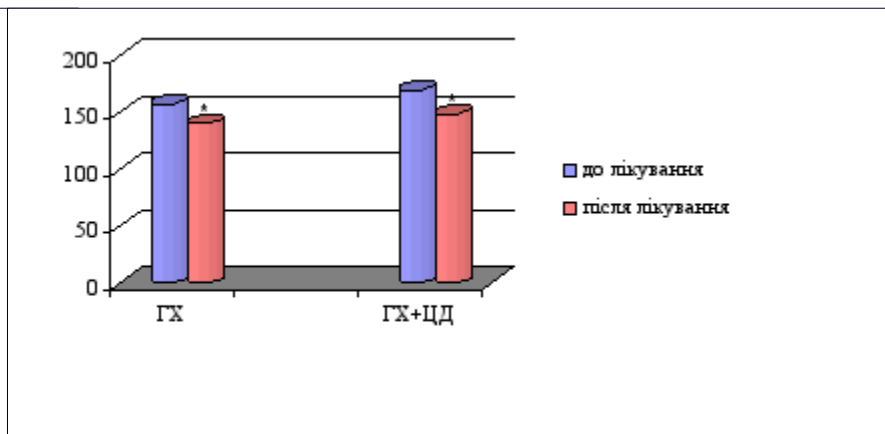


Рис. 2 Динаміка показників індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) у хворих на гіпертонічну хворобу на фоні лікування моксонідіном

Двадцятитижнева терапія еналаприлом (рис. 1) та моксонідіном (рис. 2) призвела до зворотного розвитку ГМЛШ. В осіб з ізольованою гіпертонічною хворобою ММЛШ зменшилась від $301,90 \pm 19,15$ г до $274,90 \pm 16,87$ г (-8,9%; підгрупа 1а) та від $316,44 \pm 23,96$ г до $282,80 \pm 19,86$ г (-10,6%; підгрупа 2а), ІММЛШ – відповідно від $159,10 \pm 9,40$ г/м² до $144,90 \pm 8,28$ г/м² та від $157,32 \pm 9,97$ г/м² до $140,60 \pm 8,03$ г/м² ($p < 0,001$). У хворих на ГХ із супровідним ЦД 2-го типу ММЛШ зменшилась від $340,10 \pm 21,06$ г до $309,30 \pm 18,82$ г (-9%; підгрупа 1б) та від $326,10 \pm 10,95$ г до $284,88 \pm 10,03$ г (-12,6%; підгрупа 2б), ІММЛШ – відповідно від $173,40 \pm 5,73$ г/м² до $157,80 \pm 8,47$ г/м² та від $170,10 \pm 4,75$ г/м² до $148,68 \pm 4,59$ г/м² ($p < 0,001$).

Враховуючи недостатній нормалізуючий ефект лікування на показники вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ГХ із супровідним ЦД 2-го типу, нами проведені додаткові клінічні дослідження пацієнтів, яким паралельно із антигіпертензивними засобами (еналаприл або моксонідин) були призначені ГГТ методом дихання через додатковий „мертвий простір” та вивчена їх ефективність.

Щоб судити про ефективність комбінованої терапії (медикаментозна терапія+ГГТ) у хворих на ГХ із супровідним ЦД 2-го типу нами проводився диференційований аналіз динаміки показників вуглеводного та ліпідного обмінів залежно від базисного антигіпертензивного препарату, що призначався. З цією метою пацієнти (25 осіб) були розподілені на дві підгрупи. Пацієнтам 3а підгрупи (13 осіб) паралельно з ГГТ призначався еналаприл (10-20 мг/добу), пацієнтам 3б підгрупи (12 осіб) – моксонідин (0,2-0,4 мг/добу).

Використання ГГТ методом дихання через ДМП у комбінованій терапії хворих на ГХ із супровідним ЦД 2-го типу дозволило більш суттєво вплинути на показники ліпідного та вуглеводного обмінів, особливо в групі моксонідину. Якщо застосування еналаприлу спричинило зниження концентрації ЗХС на 9,9% (підгрупа 1б), моксонідину – на 7% (підгрупа 2б), то лікування хворих на ГХ цими ж препаратами на фоні ГГТ методом дихання через ДМП призвело до зниження концентрації ЗХС на 12,8% (підгрупа 3а) та 18,6% (підгрупа 3б). Більш вагомою виявилася динаміка ТГ. В осіб 1б (еналаприл без ГГТ) та 2б (моксонідин без ГГТ) підгруп вміст ТГ після лікування знизився на 17,5% та 15,6% відповідно. В осіб 3а та 3б підгруп, після лікування концентрація ТГ знизилася на 24,8% (еналаприл+ГГТ) та 34,5% (моксонідин+ГГТ). Також більш помітним було зниження гіперінсулінемії після курсу лікування у пацієнтів 3а (-20,0%) та 3б (-25,3%) підгруп [в 1б (еналаприл без ГГТ) та 2б (моксонідин без ГГТ) підгрупах концентрація інсуліну знизилася на 10%].

Таким чином, сприятливий лікувальний та метаболічний ефекти гіпоксично-гіперкапічних тренувань зумовлюють доцільність їх застосування у комплексному лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з ЦД 2-го типу та ожирінням.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, яке полягає у визначенні ролі порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у патогенезі гіпертонічної хвороби, асоційованої з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням й підвищенні ефективності лікування шляхом застосування медикаментозних та немедикаментозних методів (гіпоксично-гіперкапічні тренування методом дихання через додатковий “мертвий” простір).

1. Інсулінорезистентність виявляється в 13% хворих на гіпертонічну хворобу з нормальною масою тіла та в 34% хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням. Існує пряма кореляційна взаємозалежність між індексом маси тіла, окружністю талії та вмістом інсуліну крові натще; між інсуліном крові та загальним холестеролом, триацилгліцеролами.

2. Із збільшенням складових компонентів метаболічного синдрому (ожиріння, інсулінорезистентність чи цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія) у хворих на гіпертонічну хворобу зростає гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

3. Моксонідин, як і еналаприл, сприятливо впливає на метаболізм вуглеводів та ліпідів, добре переносяться пацієнтами, що робить його препаратом вибору для тривалої терапії гіпертонічної хвороби у хворих на цукровий діабет 2-го типу та ожиріння.

4. Моксонідину та еналаприлу властива органопротекторна дія, яка полягає у зворотному розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Двадцятитижнева терапія призвела до вірогідного

зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка у групі еналаприлу на 9,1%, у групі моксонідину – на 10,6%.

5. Гіпоксично-гіперкапічні тренування (ГГТ) методом дихання через додатковий „мертвий” простір у хворих на гіпертонічну хворобу сприяють потенціюванню метаболічного ефекту антигіпертензивної терапії. Вміст інсуліну крові знизився на 20% при комбінації ГГТ з еналаприлом (еналаприл без ГГТ – на 10%) та на 25% – при комбінації ГГТ з моксонідином (моксонідин без ГГТ – на 10%). Кращі результати лікування на стан ліпідного обміну досягнуті при комбінації моксонідину та ГГТ: вміст у крові триацилгліцеролів знизився на 34,5% (еналаприл та ГГТ – на 24,8%), загального холестеролу – на 18,6% (еналаприл та ГГТ – на 12,8%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою виявлення порушень вуглеводного обміну хворим на гіпертонічну хворобу, крім проведення перорального тесту толерантності до глюкози, доцільно визначати вміст базального інсуліну та вираховувати індекс НОМА-IR (інсулін крові натще (мкОД/мл) x глюкоза крові натще (ммоль/л)/22,5), що значно підвищує специфічність виявлення останніх.

2. У хворих на гіпертонічну хворобу із супровідними цукровим діабетом 2-го типу, ожирінням поряд з інгібіторами АПФ, препаратом вибору може бути моксонідин – препарат класу агоністів імідазолінових рецепторів, який чинить сприятливий вплив на метаболізм вуглеводів та ліпідів, підвищує чутливість тканин до дії інсуліну, а в разі тривалого застосування (20 тижнів) викликає зворотний розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

3. Із метою корекції метаболічних розладів хворим на гіпертонічну хворобу із супровідними цукровим діабетом 2-го типу, ожирінням поряд з антигіпертензивною терапією доцільно застосовувати гіпоксично-гіперкапічні тренування (ГГТ) методом дихання через додатковий „мертвий простір” об’ємом 500-1000 мл³ тричі на день по 15 хв впродовж 1 міс., які за лікувальним ефектом аналогічні фізичним тренуванням. Курс ГГТ доцільно повторювати через кожні 3-5 місяців.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Білецький С.В., Казанцева Т.В., Сидорчук Л.П., Друца І.О., Шевчук Н.М., Петринич О.А. Сучасне уявлення про метаболічний синдром // Клін. та експерим. патол. – 2003. – Т.2, №2. – С. 43-47. (Автором проведено огляд літератури, оформлення роботи).
2. Казанцева Т.В. Вуглеводний, ліпідний обміни та синдром інсулінорезистентності у хворих на гіпертонічну хворобу // Клін. та експерим. патол. – 2005. – Т.4, №1. – С. 36-39.

3. Казанцева Т.В., Білецький С.В. Агоніст імідазолінових рецепторів – фізіотенз у терапії хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет типу 2 // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т.10, №2. – С. 26-29. *(Автором проведено відбір та клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів, огляд літератури, оформлення статті та представлення її у вигляді усної доповіді).*
4. Казанцева Т.В., Білецький С.В., Ігнатюк Т.В. Вплив інсуліно-резистентності та ожиріння на перебіг гіпертонічної хвороби // Клін. та експерим. патол. – 2006. – Т.4, №4. – С. 37-39. *(Автором проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).*
5. Казанцева Т.В., Білецький С.В. Застосування гіпоксично-гіперкапнічних тренувань методом дихання через додатковий „мертвий” простір у комплексному лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом типу 2 // Бук. мед. вісник. – 2007. – Т.11, №1. – С. 26-29. *(Автором проведено відбір та клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів, огляд літератури, оформлення статті та представлення її у вигляді усної доповіді).*
6. Пат. 12982UA, МПК А61Н 31/00, А61М 16/00. Спосіб використання гіпоксично-гіперкапнічних тренувань (ГГТ) у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) методом дихання через додатковий „мертвий простір” / Казанцева Т.В., Каленюк В.І., Сирота В.Є. та ін. – №u200507332; Заявл. 22.07.2005; Опубл. 15.03.2006. Бюл. №3. – С. 12982.
7. Казанцева Т.В., Петринич О.А., Савчук Т.А., Білецький С.В. Стан ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ІХС // Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини: Матеріали 85-ї підсумкової конференції. – Чернівці, 2004. – С. 99-103. *(Автором проведено відбір хворих, клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення роботи та представлення її у вигляді усної доповіді).*
8. Казанцева Т.В., Білецький С.В., Петринич О.А. Стан ліпідного метаболізму у хворих на гіпертонічну хворобу II-III ст. у поєднанні з ІХС // Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування: Матеріали регіональної науково-практичної конференції”. – Івано-Франківськ, 2004. – С. 46-48. *(Автором здійснено статистичну обробку та інтерпретацію результатів дослідження, оформлення тез).*
9. Казанцева Т.В., Білецький С.В. Показники глікозотолерантного тесту у хворих на ГХ II ст. з різним індексом маси тіла // Сучасні методи діагностики і лікування в клініці внутрішніх хвороб: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. – Вінниця, 2004. – Т.8,

№1. – С. 12-13. *(Автором проведено відбір та клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та інтерпретацію отриманих результатів, оформлення тез).*

10. Казанцева Т.В., Білецький С.В. Взаємозв'язок між індексом маси тіла та інсулінорезистентністю у хворих на гіпертонічну хворобу // Терапевтичні читання пам'яті академіка Л.Т.Малої: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції – Харків, 2004. – С. 18. *(Автором проведено відбір та клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та інтерпретацію отриманих результатів, оформлення тез).*
11. Казанцева Т.В., Білецький С.В., Черновська Г.І., Петринич О.А. Стан ліпідного обміну та вміст деяких гормонів крові у хворих на гіпертонічну хворобу II-III ст. у поєднанні з ІХС // X Конгрес СФУЛТ: Матеріали конгресу. – Чернівці-Київ-Чикаго, 2004. – С. 214-215. *(Автором проведено аналіз та статистичну обробку результатів дослідження, оформлення роботи та представлення її у вигляді усної доповіді).*
12. Казанцева Т.В., Білецький С.В. Показники вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від маси тіла // Бук. мед. вісник. – 2004. – Т.8, №3-4. – С. 346. *(Автором проведено відбір та клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення роботи та представлення її у вигляді усної доповіді).*
13. Казанцева Т.В. Абдомінальний тип ожиріння як фактор ризику розвитку артеріальної гіпертонії // Хист. – 2005, вип. 7. – С. 31.
14. Казанцева Т.В., Білецький С.В., Супрун Л.М., Семеняк І.Ш., Петринич О.А. Стан вуглеводного, ліпідного обмінів та морфофункціональний стан міокарда у хворих гіпертонічною хворобою в залежності від індексу маси тіла // Ювілейний VIII з'їзд ВУЛТ: Матеріали з'їзду. – Івано-Франківськ, 2005. – С. 68. *(Автором проведено відбір та обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів, оформлення тез).*
15. Казанцева Т.В., Петринич О.А., Костреюк Л.В. Морфофункціональний стан міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від індексу маси тіла // Підготовка сімейних лікарів та моделі впровадження сімейної медицини в Україні: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. – Чернівці, 2005. – С. 141. *(Автором проведено відбір та клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів, огляд літератури, оформлення роботи та представлення її у вигляді усної доповіді).*
16. Казанцева Т.В., Петринич О.А. Застосування препарату фізіотенз у лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет типу 2 // Хист. – 2006, вип. 8. – С. 89. *(Автором проведено відбір та клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів, огляд літератури, оформлення тез).*

17. Казанцева Т.В., Петринич О.А., Павлович Л.Б. Вплив інсулінорезистентності на перебіг гіпертонічної хвороби // Актуальні питання імунології, алергології та ендокринології: Матеріали регіональної науково-практичної конференції України, 2006. – С. 15-16. (Автором проведено відбір та клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів, огляд літератури, оформлення тез).

АНОТАЦІЯ

Казанцева Т.В. Метаболічні порушення та структурно-функціональні зміни серця у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з цукровим діабетом другого типу та ожирінням і шляхи їх корекції. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11. – кардіологія. – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця. – Київ, 2007.

Дисертаційна робота присвячена вивченню метаболічних змін, структурно-функціонального стану міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) з проявами метаболічного синдрому та удосконаленню лікування на підставі визначення метаболічного та кардіопротективного ефектів інгібітора АПФ (еналаприлу) та агоніста імідазолінових рецепторів (моксонідину) як у монотерапії, так і в комбінації з гіпоксично-гіперкапічними тренуваннями (ГТТ).

Встановлена порушена толерантність до глюкози в 10% та гіперінсулінемія натще в 13% хворих на ГХ без ожиріння, у хворих на ГХ із ожирінням – відповідно у 25% та 34%.

Встановлено, що гіпертрофія міокарда лівого шлуночка при ГХ прогресує за наявності інсулінорезистентності (ІР) та ожиріння і виявлялася лише в 16,7% хворих без наявності ІР та в 61,3% – з ІР.

Доведені позитивний метаболічний та кардіопротективний ефекти еналаприлу та моксонідину.

Доведена перевага комбінованої терапії (антигіпертензивна терапія + ГТТ) у хворих на ГХ із супровідним ЦД 2-го типу перед традиційною антигіпертензивною терапією у вигляді більш суттєвого покращання показників вуглеводного та ліпідного обмінів.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, інсулінорезистентність, ожиріння, метаболічні розлади, гіпоксично-гіперкапічні тренування, лікування.

АННОТАЦИЯ

Казанцева Т.В. Метаболические нарушения и структурно-функциональные изменения сердца у больных на гипертоническую болезнь, ассоциированную с сахарным диабетом второго типа и ожирением, пути их коррекции. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11. – кардиология. – Национальный медицинский университет имени О.О.Богомольца. – Киев, 2007.

Диссертационная работа посвящена изучению метаболических изменений, структурно-функционального состояния миокарда у больных на гипертоническую болезнь (ГБ) с проявлениями метаболического синдрома (сахарный диабет (СД) 2-го типа, инсулинорезистентность (ИР), ожирение), а также усовершенствованию лечения на основании изучения метаболического и кардиопротективного эффектов ингибитора АПФ (эналаприла) и агониста имидазолиновых рецепторов (моксонидина) как в монотерапии, так и в сочетании с гипоксически-гиперкапническими тренировками (ГТТ).

Обследовано 127 больных на ГБ, в том числе: 64 – с сопутствующим СД 2-го типа, 57 – с ожирением. В схему обследования входили: определение показателей углеводного (глюкоза, иммунореактивный инсулин (ИРИ), гликозилированный гемоглобин), липидного (общий холестерол (ОХС), триацилглицеролы (ТГ), липопротеины низкой плотности) обменов, эхокардиография (ЭхоКГ). Группой сравнения были практически здоровые лица – 21 человек.

Показано, что для гипертонической болезни характерны нарушения углеводного обмена. После перорального нагрузочного теста глюкозой нарушение толерантности определяется у 10% больных на ГБ без ожирения и у 25% – на ГБ с ожирением. Определение содержания базального инсулина крови и вычисление индекса инсулинорезистентности НОМА-IR существенно повышает специфичность выявления углеводного нарушения. У больных на ГБ с ожирением гиперинсулинемия натощак наблюдается у 34%, а инсулинорезистентность по индексу НОМА-IR – у 41%. Установлены корреляционные связи между окружностью талии (ОТ) и ИРИ, индексом массы тела (ИМТ) и глюкозой, ИРИ и ОХС, ИРИ и ТГ.

Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, ожирение способствуют прогрессированию ГБ. По нашим данным гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) определялась лишь у 5 (16,7%) больных на ГБ без наличия ИР и у 19 (61,3%) – с синдромом ИР. У больных с синдромом ИР более тесно коррелировали масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ИРИ, индекс ММЛЖ и ИРИ, толщина задней стенки в диастолу (Тзд) и ИРИ, ММЛЖ и ИМТ.

Доказано, что терапия как эналаприлом (1а и 1б подгруппы), так и моксонидином (2а и 2б подгруппы) положительно влияла на показатели липидного и углеводного обменов. У больных с изолированной ГБ (1а и 2а подгруппы) динамика показателей была лучше, чем у больных с сопутствующим СД 2-го типа (1б и 2б подгруппы): в 1а и 2а подгруппах содержание ОХС снизилось на 9,5% и 11% соответственно, ЛПНГ – на 9,2% и 13,8%; в 1б и 2б подгруппах – содержание липидов существенно не изменилось и оставалось выше по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,05$).

Концентрация инсулина крови снизилась в 1а подгруппе на 16,1% (от $16,00 \pm 1,97$ мкЕД/мл до $13,42 \pm 1,28$ мкЕД/мл; $p < 0,05$), во 2а подгруппе – на 17,4% (от $18,07 \pm 1,49$ мкЕД/мл до $14,93 \pm 1,20$ мкЕД/мл; $p < 0,05$); в подгруппах 1б и 2б – соответственно на 10%. Содержание HbA1c снизилось в среднем на 20% (от $11,65 \pm 0,85\%$ до $9,02 \pm 0,59\%$ в 1б подгруппе и от $11,33 \pm 0,67\%$ до $9,13 \pm 0,37\%$ во 2б подгруппе; $p < 0,05$).

Двадцатинедельная антигипертензивная терапия привела к обратному развитию ГМЛЖ. ИММЛЖ на фоне лечения эналаприлом снизился в среднем на 9,1%, на фоне лечения моксонидином – на 10,6%.

Доказано преимущество комбинированной терапии (антигипертензивная терапия + ГГТ) у больных на ГБ с сопутствующим СД 2-го типа (3-я группа) перед традиционной антигипертензивной терапией. Концентрация ОХС снизилась на 12,8% в подгруппе 3а (эналаприл + ГГТ) и 18,6% – в подгруппе 3б (моксонидин + ГГТ), по сравнению с 9,9% в подгруппе 1б (эналаприл) и 7% – в подгруппе 2б (моксонидин), ИРИ – на 20,0% и 25,3% (в 1б и 2б подгруппах – на 10%).

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, инсулинорезистентность, ожирение, метаболические расстройства, гипоксически-гиперкапнические тренировки, лечение.

SUMMARY

Kazantseva T.V. Metabolic interferences and structural-functional changes of the heart in patients, suffering from essential hypertension associated with diabetes mellitus of type 2 and obesity, and ways of their correction. – Manuscript.

The thesis for obtaining the academic degree of a Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.11. – Cardiology. – O.O. Bohomolets' National Medical University. – Kyiv, 2007.

The dissertation paper deals with a study of metabolic changes, the structural-functional condition of the myocardium in patients, suffering from essential hypertension (EH) with manifestations of metabolic syndrome and updating treatment based on ascertaining the metabolic and cardioprotective effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril) and agonists of imidazoline receptors (moxonidine) both in monotherapy and combined with hypoxic-hypercapnic trainings (HHT).

Impaired glucose tolerance has been established in 10% and hyperinsulinemia on an empty stomach in 13% of the patients with EH without obesity, in patients with EH with obesity – respectively in 25% and 34%.

Myocardial hypertrophy of the left ventricle in EH has been found to progress in the presence of insulin resistance (IR) and obesity and has been detected only in 16,7% of the patients without the presence of IR and in 61,3% - with IR.

The metabolic and cardioprotective effects of enalapril and moxonidine have proved to be positive.

The advantage of combined therapy (antihypertensive therapy + ННТ) in EH patients with concomitant diabetes mellitus of type 2 over traditional antihypertensive therapy has been demonstrated in the form of an essential improvement of the indices of carbohydrate and lipid metabolisms.

Key words: essential hypertension, insulin resistance, obesity, metabolic disorders, hypoxic-hypercapnic trainings, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертонія
АТ	артеріальний тиск
ГГТ	гіпоксично-гіперкапічні тренування
ГМЛШ	гіпертрофія міокарда лівого шлуночка
ГХ	гіпертонічна хвороба
ДМП	додатковий „мертвий” простір
ЕхоКГ	ехокардіографія
ЗХС	загальний холестерол
ІМТ	індекс маси тіла
ІММЛШ	індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІР	інсулінорезистентність
ІРІ	імунореактивний інсулін
ЛПНГ	ліпопротеїни низької густини
ЛШ	лівий шлуночок
ММЛШ	маса міокарда лівого шлуночка
ОТ	окружність талії
ТГ	триацилгліцероли
ТГГ	тест толерантності до глюкози
ФТ	фізичні тренування
ЦД	цукровий діабет