

# Кардіогемодинамічні порушення та можливість їх корекції при метаболічному синдромі

Незважаючи на певні досягнення у вивченні питань різноманітних патогенетичних та терапевтичних аспектів метаболічного синдрому (МС) багато питань ще залишаються дискусійними та не до кінця з'ясованими. Серед патологічних складових, що характеризують МС, провідними вважають: цукровий діабет (ЦД) або порушення толерантності до вуглеводів, артеріальну гіпертензію (АГ), абдомінальне ожиріння, дисліпопротеїдемію. Додаткові лабораторні дослідження дозволяють встановити у хворих із МС також порушення коагуляційних властивостей крові, що сприяють посиленню тромбоутворення та пригнічують фібриноліз, а також ендотеліальну дисфункцію, характерною ознакою якої є мікроальбумінурія (МАУ) [2]. В основі розвитку МС в осіб із ожирінням лежить надлишкова продукція вільних жирних кислот (ВЖК) вісцеральними жировими клітинами, що, в свою чергу, призводить до формування дисліпідемії, АГ та інсулінорезистентності (ІР). Окрім того, проявами МС є активація генералізованого неспецифічного запалення і жирової дистрофія печінки (неалкогольний стеатогепатоз).

Саме ІР розглядається як один із найважливіших факторів атеросклеротичного ураження судин у хворих на ЦД, а також в осіб із ожирінням, які не хворіють на ЦД. Тим не менше, ІР, можливо, й сама є не етіологічною, а лише проміжною ланкою формування МС, в основі розвитку якого лежать більш глибокі порушення [1, 2]. ІР призводить до розвитку компенсаторної гіперінсулінемії, а при "зриві" компенсації сприяє підвищенню вмісту глюкози у крові та розвитку ЦД 2-го типу (ЦД-2) [7].

Дослідження останніх років дозволили висвітлити ще більш глибокі порушення, які відбуваються в організмі при МС, а саме: вісцеральні жирові клітини продукують фактор некрозу пухлин альфа, інтерлейкін-6, тканинний активатор плазміногену-1 та інші фактори, які сприяють посиленню ІР і гіперкоагуляції, збільшуючи таким чином ризик розвитку серцево-судинних захворювань [6].

Припускається також участь імунологічних порушень, генетичних дефектів у патогенезі МС.

Саме одночасне поєднання патологічних складових МС сприяє суттєвому збільшенню частоти розвитку інфаркту міокарда та церебрального інсульту у хворих на ЦД, що є причиною смерті у 65–75% хворих на ЦД-2. Однак ризик розвитку серцево-судинних катастроф значно збільшений і при МС без порушень вуглеводного обміну.

Абдомінальне ожиріння є одним із найважливіших факторів розвитку серцево-судинних захворювань. За даними епідеміологічних досліджень (Фремінгемське, INTERSOLT) існує прямий зв'язок між надлишковою

**І.А.ІЛЬЧЕНКО, к.мед.н., доцент /Харківський державний медичний університет, кафедра факультетської терапії/**

масою тіла та АГ, а у дослідженнях NHS та Study Seventh-Day Adventist такий зв'язок встановлений між індексом маси тіла (ІМТ) та частотою серцево-судинної смертності [3–5].

Важливість МС як фактора атерогенезу значною мірою визначається ще й тим, що ІР, яка становить основу його розвитку, поєднується зі значними порушеннями метаболізму не тільки глюкози, але й ліпідів. Ці порушення проявляються діабетичною дисліпідемією у вигляді підвищення вмісту у плазмі крові ВЖК, тригліцеридів (ТГ), дрібних щільних високоатерогенних часток ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та поєднуються з розвитком АГ, системного запалення, оксидантним стресом.

При МС поєднання АГ і абдомінального ожиріння має певні гемодинамічні особливості: підвищення хвилинного об'єму (ХО) серця, прискорення ниркового кровотоку, збільшення об'єму позаклітинної рідини та циркулюючої плазми. Збільшення серцевого викиду (СВ) відбувається внаслідок збільшення ударного об'єму (УО), що призводить до формування гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ЛШ). За даними клінічних досліджень хворі на АГ із супутнім абдомінальним ожирінням мають більший рівень середньодобового артеріального тиску (АТ), більшу його варіабельність та порушений добовий профіль [1].

Гемодинамічні розлади, що виникають при МС, впливають на діяльність кардіоміоцитів і призводять до порушення структури та функції міокарда.

**Мета роботи:** оптимізація діагностики кардіогемодинамічних та метаболічних порушень у хворих із МС, вивчення можливості їх корекції за допомогою інфузійного препарату **реосорбілакт** ("Юрія-Фарм", Україна).

## Матеріали та методи

Групу дослідження склали 35 хворих на ЦД-2 (18 чоловіків та 17 жінок), які знаходилися на лікуванні в ендокринологічному відділенні Обласної клінічної лікарні м.Харкова. Усі вони мали надлишкову масу тіла та підвищений АТ. Середній вік хворих становив  $52,6 \pm 0,75$  року, тривалість захворювання — до 5 років. Середня маса тіла була в межах  $92,5 \pm 1,5$  кг у чоловіків та  $90,4 \pm 1,2$  кг — у жінок. ІМТ у чоловіків становив  $32,0 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup>, у жінок —  $30,6 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup>. Співвідношення об'єму талії до об'єму стегон (ОТ/ОС) у чоловіків дорівнювало  $0,93 \pm 0,03$ , у жінок —  $0,95 \pm 0,04$ .

У чоловіків офісний систолічний тиск (САТ) становив  $154 \pm 5$  мм рт.ст.; діастолічний (ДАТ) —  $95 \pm 4$  мм рт.ст.; у жінок: САТ —  $152 \pm 5$  мм рт.ст., ДАТ —  $93 \pm 3$  мм рт.ст.).

Програма обстеження включала:

- дослідження стану вуглеводного обміну: амплітуда середньодобових коливань глікемії (АКГ), рівень глікозильованого гемоглобіну (Hb1Ac), добова глюкозурія;
- дослідження стану ліпідного обміну: загальний холестерин (ЗХ), ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ;
- визначення чутливості тканин до інсуліну (показник НОМА-IR);
- дослідження функції нирок: швидкість ниркової фільтрації (ШНФ), наявність альбумінурії (нормо- (НАУ), МАУ), вміст сечовини, креатиніну у крові та сечі;
- визначення середніх значень САТ та ДАТ проводили згідно з рекомендаціями Американської асоціації кардіологів тричі з інтервалами 2 хвилини у стані спокою та у положенні сидячи стандартним сфігмоманометром. Частоту скорочень серця (ЧСС) визначали безпосередньо після другого вимірювання АТ. Добове монітування АТ (ДМАТ) проводили за допомогою апарату "CardioTens-01" ("Meditech", Угорщина). Монітор активувався за стандартним протоколом кожні 15 хвилин вдень (06:00–22:00) і кожні 30 хвилин вночі (22:00–06:00). Отримані дані аналізували за допомогою програмного забезпечення апарату. Визначали середньодобовий (доб), середньоденний (д) та середньонічний (н) САТ і ДАТ, середній АТ (АТсер), пульсовий АТ (ПАТ), ЧСС; індекси варіабельності (стандартне відхилення — СВ) САТ, ДАТ, АТсер, ЧСС; добовий індекс (ДІ) САТ, ДАТ; індекс часу (ІЧ) САТ, ДАТ; індекс навантаження тиском — ІНТ (індекс площі) для САТ і ДАТ;
- стан внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали при проведенні ультразвукового дослідження серця (ЕхоКГ) та кольорової дуплетної імпульсно-хвильової доплерографії на апараті Sonoline Plus (Simens, Німеччина) датчиком 3,5 і 2,5 МГц у положенні хворого лежачи на спині та/або лівому боці з визначенням параметрів систолічної та діастолічної функції камер серця за загальноприйнятою методикою (кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (ЛШ) (КДРлш, мм), кінцево-систолічний розмір ЛШ (КСРлш, мм), товщина задньої стінки ЛШ в діастолу (ЗСЛШд, мм), товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (МШПд, мм), кінцево-діастолічний об'єм ЛШ (КДОлш, мл), кінцево-систолічний об'єм ЛШ (КСОлш, мл). Маса міокарда ЛШ (ММлш, г) визначали за формулою Penn Convention, індекс ММлш (ІММлш, г/м<sup>2</sup>) — відношення ММлш до площі поверхні тіла, що розраховувалася за стандартною номограмою. Критеріями гіпертрофії ЛШ вважали ІММлш більше 116 г/м<sup>2</sup>. Трансмітральний кровообіг досліджували в імпульсному, постійно-хвильовому та кольоровому доплерівських режимах.

Функцію систоли оцінювали за допомогою індексу КСТ/КСО (де КСТ — тиск звичайної систоли ЛШ, мм рт.ст.) розраховували за формулою:

$$\text{КСТ} = \text{ДАТ} + 0,4 \times (\text{ДАТ} + \text{САТ}).$$

Фазову структуру систоли ЛШ та швидкісні характеристики потоку крові в його виносному тракті оцінювали в

режимі синхронізації з ЕКГ: тривалість потоку (TLV, с), час прискорення (ATLV, с) у виносному тракті ЛШ, максимальну (PVLV, см/с) та середню швидкість (MVLV, см/с) потоку, електромеханічну систолу ЛШ (EMSLV, с).

У неперервному доплерівському режимі, синхронізованому з ЕКГ, вимірювали час ізоволюмічного розслаблення ЛШ (IVLT, с) та період напруги ЛШ (PEPLV, с).

Досліджувані показники порівнювали з результатами обстеження 16 практично здорових осіб, які склали групу контролю. Статистичну обробку здійснювали за допомогою пакету аналізу в системі Microsoft Excel та Microsoft Access. Достовірність отриманих даних оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

### Результати та їх обговорення

Результати, отримані при проведенні досліджень у групі хворих на ЦД-2, були характерними для МС. Підвищення рівня НОМА вище 3,0 відмічалось у 23 (67%) пацієнтів, вище 3,5 — у 12 (33%).

Незважаючи на відносно невисокі рівні підвищення офісного АТ, добовий профіль його був порушеним. Так, за даними ДМАТ практично в усіх хворих (33 пацієнта, 93%) реєструвався недостатній ступінь нічного зниження АТ (non-dipper).

Вуглеводний обмін характеризувався станом субкомпенсації (АКГ: у хворих на ЦД-2 — 2,87±0,24 ммоль/л, контроль — 1,46±0,32 ммоль/л, p<0,05; Hb1Ac: ЦД-2 — 9,61±0,37%, контроль — 4,72±0,04%, p<0,05).

Спостерігалася дисліпопротеїдемія, що характеризувалася підвищенням рівнів атерогенних фракцій ліпідів — ЗХ, ЛПНЩ і ТГ (ЗХ: у хворих на ЦД-2 — 6,030,5 ммоль/л, контроль — 4,19±0,14 ммоль/л, p<0,05; ЛПНЩ: ЦД-2 — 3,52±0,31 ммоль/л, контроль — 2,28±0,16 ммоль/л, p<0,05; ТГ: ЦД-2 — 2,64±0,19 ммоль/л, контроль — 1,2±0,08 ммоль/л, p<0,05). Рівень ЛПВЩ був меншим, ніж у контролі (ЦД-2 — 1,08±0,05 ммоль/л; контроль — 1,35±0,08 ммоль/л, p<0,05).

У хворих групи дослідження показники креатиніну та сечовини не відрізнялися від контрольних значень (креатинін: ЦД-2 — 98,3±2,7 мкмоль/л, контроль — 91,8±2,0; p>0,05; сечовина: ЦД-2 — 7,6±2,4 ммоль/л, контроль — 6,1±0,5 ммоль/л, p>0,05).

Найбільша різниця була між показниками рівнів екскреції альбуміну. Тому хворі на ЦД-2 були розподілені на 2 групи залежно від цього показника: 1-ша група — 16 пацієнтів із НАУ, 2-га група — 19 пацієнтів із МАУ.

ШКФ у хворих на ЦД-2 була підвищеною: 1-ша група — 116,8±2,8 мл/хв; 2-га група — 132,6±6,8 мл/хв (контроль — 108,2±2,2 мл/хв), що вказувало на збільшення гемодинамічного навантаження на нирки та на зростання адаптаційної гіперфункції нирок, пов'язане, насамперед, із виведенням надлишку глюкози.

Залежно від визначених метаболічних порушень були проаналізовані параметри структурно-функціональних змін міокарда та їх особливості серед хворих обох груп. Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки мав певні відмін-

ності: КСР не відрізнявся у хворих на ЦД-2 обох груп, тоді як КДОлш був збільшеним у хворих на ЦД-2 2-ї групи і розцінювався як механізм компенсації, що є необхідним чинником для підтримки систолічної функції ЛШ. Зміни періоду релаксації ЛШ були більш значимими у пацієнтів 2-ї групи (IVLT — 86,4±9,6 мс та 69,5±10,2 мс відповідно). Показник КСТ/КСО, який відображує інотропну функцію ЛШ, не змінювався у хворих обох груп.

У хворих 2-ї групи відбувалися певні зміни фазової структури систоли ЛШ і потоку крові у виносному тракті: достовірне зниження (в середньому у 1,06–1,15 разу порівняно з контролем) PVLV та MVLV швидкості потоку у виносному тракті ЛШ, а також збільшення ATLV у виносному тракті ЛШ у період вигнання.

Збільшення у хворих 2-ї групи EMSLV (у 1,09 разу) і ATLV (в 1,1 разу), можливо, мало компенсаторний характер і було спрямоване на забезпечення адекватного систолічного випорожнення ЛШ, що на фоні зниження пікових і середніх швидкостей сприяло нормалізації об'ємного кровотоку у виносному тракті ЛШ.

На відміну від хворих на ЦД-2 2-ї групи, ці показники у хворих 1-ї групи не відрізнялися від контрольних значень. У них відмічалось лише підвищення ATLV у 1,03 разу в період вигнання.

Більш значні розлади фазової структури систоли ЛШ у хворих 2-ї групи супроводжувалися також змінами середнього значення інтегрального показника — індексу напруги міокарда, яке відбувалося лише у хворих цієї групи.

Таким чином, у пацієнтів із МАУ відмічалися функціональні та фазові зміни систоли ЛШ, які характеризувалися зниженням швидкісних показників кровотоку у виносному тракті ЛШ, компенсаторним збільшенням тривалості механічної систоли та періоду напруги.

У хворих із НАУ зміни показників систоли ЛШ були мінімальними і торкалися лише початкових змін фазової структури систоли у вигляді збільшення тривалості періоду напруги.

Встановлені у хворих на ЦД-2 зміни дозволяли виявляти кардіогемодинамічні порушення ще на початкових стадіях.

На наш погляд, важливим є встановлення взаємозв'язку між змінами кардіогемодинаміки та ознаками ренальної дисфункції, які з'являються ще на початкових стадіях формування ускладнень ЦД.

З метою попередження подальшого прогресування виявлених порушень у схему лікування хворих на ЦД-2 (дієтотерапія, пероральні цукорознижуючі засоби, статіни, інгібітори АПФ) був включений інфузійний препарат **реосорбілакт** ("Юрія-фарм", Україна). Реосорбілакт призначали лише хворим на ЦД-2 2-ї групи, що мали МАУ, оскільки у них були виявлені найбільші зміни кардіогемодинаміки. Реосорбілакт застосовували по 200 мл внутрішньовенно краплинно щоденно протягом 10 днів. Повторний курс інфузійної терапії був проведений через 1 місяць, після чого аналізували досліджувані параметри.

Призначаючи реосорбілакт, ми керувалися вже встановленими даними про його позитивний вплив на мікроциркуляторні, енергетичні, метаболічні порушення, а також здатність препарату покращувати коагуляційні властивості крові.

Після двох курсів інфузійної терапії у хворих на ЦД-2 відбувалися певні зміни фазової структури систоли ЛШ та швидкісних характеристик потоку крові у його виносному тракті.

Реєструвалося певне збільшення PVLV (хворі на ЦД-2 до лікування — 92,6±2,2 см/с, після лікування — 98,2±4,1 см/с, контроль — 109,2±1,2 см/с). Відмічено деяке зменшення ATLV та EMSLV, що свідчило про покращення систолічного випорожнення ЛШ. І хоча виявлені зміни не мали достовірних відмінностей між показниками до та наприкінці лікування, певна тенденція можливості позитивного впливу на кардіогемодинамічні розлади супроводжувалася також ознаками покращення ниркового кровообігу і гемодинамічного розвантаження нирок (ШКФ: у хворих на ЦД-2 до лікування — 132,6±6,8 мл/хв, після лікування — 118,6±4,2 мл/хв, контроль — 108,2±2,2 мл/хв).

### Висновки

1. У хворих на ЦД-2 на фоні АГ, ІР, ожиріння, дисліпідемії, альбумінурії відбуваються зміни середніх показників, які відображають стан систоли ЛШ.
2. Доклінічна дисфункція систоли ЛШ певним чином пов'язана зі станом ниркового кровообігу та рівнем екскреції альбуміну.
3. Застосування інфузійного препарату реосорбілакт сприяє підвищенню ефективності терапії, позитивно впливає на показники фазової структури систоли ЛШ та швидкісні характеристики потоку в його виносному тракті.
4. Терапія з використанням реосорбілакту не тільки покращує кардіогемодинамічні показники, але й забезпечує гемодинамічне розвантаження нирок, покращує мікроциркуляцію, що є важливим чинником у попередженні подальшого прогресування ускладнень ЦД.

### Література

- [1] Задіонченко В.С., Хруленко С.Б. Особливості течення артеріальної гіпертензії у больных с метаболіческим синдромом// Рос. кардиолог. журн. – 2001. – №1. – С.8–12.
- [2] Маньковский Б.Н. Современные принципы терапии лиц с метаболіческим синдромом// Medicus Amicus. – 2005. – №5. – С.26.
- [3] Мітченко О.І. Ожиріння як фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань// Нова медицина. – 2006. – №3. – С.24–29.
- [4] Талаева Т.В., Братусь В.В. Механізми розвитку і роль інсулінорезистентності в кардіальній патології; возможности фармакологічної корекції// Укр. кардиол. журн. – 2006. – № 4 – С.116–122.
- [5] Швець Н., Федорова О. Сравнительная эффективность диуретона (лизиноприла) и гидрохлортиазида у больных с гипертонической болезнью в совокупности с ожирением// Ліки України. – 2004. – №3. – С.30–34.
- [6] Ford E.S. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey// Atherosclerosis. – 2003. – V.168. – P.351–358.
- [8] Reaven G.M. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia and coronary heart disease: syndrome X revisited// Handbook of Physiology/ L.S.Jefferson, A.D.Cherrington eds. – Oxford: Oxford University Press. – 2001. – V.5. – P.1169–1197.