

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ГЛАВАЦЬКИЙ ОЛЕКСАНДР МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 616.124.2-092:[616.
12-008.331.1-06:616.379-008.64

**ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У
ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ
ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Запоріжжя - 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі внутрішніх хвороб №2 Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, доцент **Березін Олександр Євгенович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, доцент кафедри внутрішніх хвороб №2.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Кузнецова Любов Пилипівна**, Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, професор кафедри терапії і гастроентерології;

доктор медичних наук, професор **Орловський Віктор Феліксович**, Сумський державний університет МОН України, професор кафедри внутрішньої медицини з курсом пропедевтики.

Захист відбудеться «16» вересня 2009 р. о 16 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «14» серпня 2009 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
д.мед.н., професор

Волошин М.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Цукровий діабет (ЦД) залишається одним з найпоширеніших захворювань: ним страждає приблизно 5 - 7% населення земної кулі, а в групі осіб старше 65 років величина даного показника наближається до 10%, ще у 2% є недіагностований ЦД, однак, за прогнозами, впродовж наступних 25 років ця кількість хворих подвоїться (Передерий В.Г., Безюк Н.Н., 2002; Ефимов А.С. и др., 2005; Diabetes Action Now Booklet of the World Health Organization, 2007). Серцево-судинні захворювання є основною причиною смерті пацієнтів з ЦД 2-го типу. Більше 75% хворих на ЦД 2-го типу вмирають в результаті інфаркту міокарда або інсульту, а ризик розвитку серцево-судинних захворювань у таких хворих відповідає такому в осіб, які перенесли інфаркт міокарда (Маньковский Б.Н., 2004). Інфаркт міокарда та порушення мозкового кровообігу можуть виникати як ускладнення самого ЦД, а також і внаслідок гіпертонічної хвороби (ГХ) та ішемічної хвороби серця (ІХС), поєднаних з ЦД (Вернигородський В.С. та ін., 2004). Крім того, слід зазначити, що серед хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) поширеність порушень вуглеводного обміну (клінічно вираженого ЦД і порушеної толерантності до глюкози) - в 2-3 рази вище, ніж серед пацієнтів з нормальним артеріальним тиском (АТ) (Митченко Е.И., Романов В.Ю., 2006). При цьому, не зважаючи на успіхи, досягнуті в запобіганні серцево-судинних захворювань у пацієнтів без ЦД, у хворих з ЦД подібного зменшення захворюваності досягти ще не вдалося, а більше 50-70% хворих на ЦД у всіх країнах світу знаходяться в стані незадовільної компенсації вуглеводного обміну, що неминуче приводить до розвитку смертельних і інвалідизуючих судинних ускладнень ЦД (Маньковский Б.Н., 2005; Дедов И.И., Шестакова М.В., 2006).

Загальновідомо, що розвиток гіпертрофії міокарда в осіб, які страждають на АГ, збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. В свою чергу, ЦД обумовлює специфічне діабетичне ураження серця з розвитком як структурних, так і функціональних змін, які є незалежними від наявності супутньої серцево-судинної патології. Поєднання ЦД 2-го типу, який є незалежним фактором ризику, і ГХ призводить до помірної та вираженої концентричної й ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), морфологічною основою якої є гіпертрофія кардіоміоцитів і міокардіальний фіброз з підвищенням вмісту екстрацелюлярного матриксу в інтерстиції стінки шлуночків у вигляді колагену (Вернигородський В.С. та ін., 2004; Eguchi K. et al., 2005). Але, незважаючи на те, що існують досить докладні дані про структурно-функціональний стан міокарда ЛШ при ураженні внаслідок цих захворювань, про патофізіологічні особливості ремоделювання міокарда ЛШ при поєднанні ЦД і ГХ в науковій літературі є досить обмежена і суперечлива інформація.

Останнім часом в науковій літературі почали з'являтися дані про важливу медіаторну роль трансформуючого фактора росту v_1 (ТФР- v_1) у кардіальному фіброзі, підтримці високого тиску та розвитку кардіоваскулярних ускладнень при АГ (Li B. et al., 1999; Lijnen P.J. et al, 2000), а також уражень органів-мішеней при ЦД (Houlihan C. A. et al., 2002). У цілому ряді досліджень був продемонстрований зв'язок між ТФР- v_1 та гіпертрофією міокарда ЛШ при АГ (Laviades C. et al., 2000; Белая Н.В., 2005; Ковалева О.Н. и др., 2006).

Іншою з причин більш важкого перебігу і несприятливого прогнозу кардіальних ускладнень у хворих на ЦД є наявність вегетативної нейропатії (Ефимов А.С. и др., 2005). Діабетична автономна нейропатія (ДАН) є найменш вивченим ускладненням ЦД, хоч має значущий негативний вплив на виживаність та якість життя діабетичних хворих (Vinik A.I., Erbas T., 2001; Freeman R., 2002). У зв'язку з високою асоціацією з різними несприятливими ускладненнями, включаючи кардіоваскулярну смерть, кардіальна автономна нейропатія (КАН) є найбільш клінічно важливою формою ДАН, а оцінка спектральних та часових показників варіабельності серцевого ритму (ВСР), отриманих за допомогою 24-годинного моніторування електрокардіограми (ЕКГ), може бути більш чутливим методом в діагностиці КАН, ніж стандартні проби у діабетичних пацієнтів з різною вираженістю КАН (Ziegler D., Piolot R., 1998).

В той же час, до кінця не вивчена ВСР, дані про яку отримані упродовж тривалого моніторування у хворих з поєднанням ЦД АГ до та після лікування блокаторами ренін-ангіотензинової системи, її взаємозв'язок з кардіоваскулярним ремоделюванням. Комплексно не вивчено питання щодо участі ТФР- v_1 у розвитку уражень органів-мішеней при поєднанні ЦД 2-го типу з ГХ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб №2 Запорізького державного медичного університету на тему «Патогенетичні, клінічні і прогностичні особливості уражень органів-мішеней у хворих з серцево-судинними захворюваннями та розробка і обґрунтування нових напрямків діагностики, профілактики і лікування» (номер державної реєстрації 0108 U 005117). Автором вивчені клінічні, інструментальні та лабораторні ознаки серцево-судинного ремоделювання при гіпертонічній хворобі у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та органопротекторний вплив терапії блокаторами ренін-ангіотензинової системи у обстежених хворих.

Мета і завдання дослідження. Встановити роль трансформуючого фактора росту β_1 , Р-селектину в модуляції інтенсивності процесів кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та оцінити перспективи фармакологічного втручання за допомогою інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту та антагоніста рецепторів ангіотензину II.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Вивчити особливості процесів ремоделювання серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

2. Визначити особливості варіабельності серцевого ритму та добового профілю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності цукрового діабету 2-го типу.

3. Проаналізувати можливий вплив клітинного проліферативного фактора (трансформуючого фактору росту β_1) на процеси кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

4. Дослідити взаємозв'язок експресії трансформуючого фактора росту β_1 , Р-селектину у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності цукрового діабету 2-го типу.

5. Оцінити клінічну ефективність та зіставити вплив терапії інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприлом та антагоністом рецепторів ангіотензину II кандесартаном на процеси ремоделювання серця та судин, діастолічну функцію наповнення лівого шлуночка, активність трансформуючого фактора росту β_1 , Р-селектину у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

Об'єкт дослідження. Хворі на гіпертонічну хворобу, які зіставлені за наявністю супутнього цукрового діабету 2-го типу.

Предмет дослідження. Клінічний перебіг гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, вегетативна регуляція серцевої діяльності, типи серцевого ремоделювання, стан проліферативних процесів у серцево-судинній системі, функції ендотелію в динаміці спостереження на фоні лікування еналаприлом та кандесартаном.

Методи дослідження. Клінічні – для оцінки суб'єктивних та об'єктивних проявів та ефективності лікування гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу; лабораторні – оцінювали інтенсивність процесів формування фіброзних змін в серцево-судинній системі шляхом визначення трансформуючого фактора росту β_1 в сироватці крові і вивчали функцію ендотелію шляхом визначення Р-селектину в плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізу; інструментальні – для встановлення особливостей серцево-судинного ремоделювання, кардіогемодинаміки, добового профілю АТ, вегетативної функції серцево-судинної системи проводили добове моніторування ЕКГ та АТ, ехокардіографію, дуплексне сканування загальних сонних артерій; для аналізу результатів дослідження використовували методи варіаційної статистики.

Наукова новизна. В роботі вперше визначена роль трансформуючого фактору росту β_1 в реалізації кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу

підвищення рівня цього цитокіна в значній мірі взаємозв'язано з індексом маси міокарда лівого шлуночка та індексами «навантаження» органів-мішеней тиском і найбільші рівні трансформуючого фактору росту β_1 спостерігаються при найбільш прогностично несприятливій формі геометричної моделі лівого шлуночка – його концентричній гіпертрофії. Вперше доведена можливість реверсії кардіоваскулярного ремоделювання за рахунок редукції вмісту трансформуючого фактора росту β_1 в сироватці крові під впливом терапії інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприлом та антагоністом рецепторів ангіотензину II кандесартаном у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами проведеного дослідження запропоновано визначати вміст трансформуючого фактора росту β_1 в сироватці крові для діагностики гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та виявлення ураження артеріальних судин у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. При діагностиці структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка доцільно визначати комбіновану ознаку з показників варіабельності серцевого ритму, геометричної моделі лівого шлуночка, вмісту трансформуючого фактора росту β_1 у сироватці крові, а за оцінкою цих показників можна судити про структурно-функціональні зміни лівого шлуночка, інтенсивність процесів формування фіброзних змін міокарда та розвитку кардіальної автономної нейропатії, що дозволяє оцінити прогноз розвитку несприятливих подій з боку серцево-судинної системи.

Особистий внесок здобувача. Автором сформульована мета і завдання дослідження, проведено пошук, аналіз і узагальнення літературних джерел із зазначеної проблеми, розроблено план проведення дослідження, виконано клінічне обстеження всіх пацієнтів і практично здорових осіб, дослідження добового профілю АТ та варіабельності серцевого ритму за допомогою добового моніторингу АТ і ЕКГ, проведення проб на приховану ішемію міокарда за допомогою велоергометрії. При особистій участі автора проведені ехокардіографічні та імуноферментні дослідження. Автором самостійно здійснювалося призначення кандесартану та еналаприлу хворим на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Особисто автором виконано статистичний аналіз матеріалів дослідження, сформульовано висновки, практичні рекомендації, відібрані дані, які послужили основою для опублікованих статей, написано дисертаційну роботу.

Апробація результатів роботи. Основні положення і результати дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2007» (м. Запоріжжя, 2007); регіональній конференції лікарів південно-східної України «Диференціація підходів до лікування ішемічної

хвороби серця» (м. Запоріжжя, 2007); науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука: сучасні досягнення та інновації» (м. Харків, 2007); науково-практичній конференції «Метаболічний синдром в практиці терапевта» (м. Харків, 2008); міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених та викладачів «Сучасні досягнення внутрішньої медицини» (м. Суми, 2008); міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання в сучасній медицині» (м. Харків, 2008); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2008» (м. Запоріжжя, 2008); III Загальноросійському форумі «Медицина за качество жизни» (м. Москва, Росія, 2008); зустрічі робочої групи Європейського товариства кардіологів з «Acute Cardiac Care» (м. Версаль, Франція, 2008). Апробація дисертаційної роботи пройшла на розширеному засіданні кафедр внутрішніх хвороб №2, фармакології, фармації і фармакотерапії з курсом косметології, сімейної медицини та терапії факультету післядипломної освіти, пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворим, анатомії людини Запорізького державного медичного університету 28 листопада 2008 року.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 праць, серед яких 4 статті у фахових наукових виданнях ВАК України, 9 робіт без співавторів, отримано патент на корисну модель.

Структура й обсяг роботи. Дисертаційна робота викладена на 132 сторінках друкованого тексту, проілюстрована 46 таблицями та 9 рисунками, вміщує 12 розрахункових формул і включає вступ, огляд літератури, три розділи власних спостережень, аналіз отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації. Бібліографія містить 231 джерело, серед яких 70 робіт кирилицею, 161 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика і методи дослідження. Для вирішення поставлених задач нами було обстежено 106 хворих на ГХ, з них 83 - у поєднанні з ЦД 2-го типу, які знаходились на лікуванні на базі комунальної установи «Обласний клінічний ендокринологічний диспансер» Запорізької обласної ради, комунальної установи «Запорізька обласна клінічна лікарня» або звертались амбулаторно в поліклініку комунальної установи «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя, а також 24 практично здорових осіб. Серед 83 хворих основної групи було 40 (48%) чоловіків та 43 (52%) жінки середнім віком $54,1 \pm 0,9$ років. Серед 23 обстежених, що склали контрольну групу хворих на гіпертонічну хворобу без порушень вуглеводного обміну, було 9 чоловіків (39%) та 14 жінок (61%), середнім віком $51,9 \pm 2,6$ років. Серед 24 обстежених, що склали контрольну групу практично здорових осіб, було 12 чоловіків (50%) та 12 жінок (50%), середнім віком $45,4 \pm 1,4$ років.

Дизайн дослідження включав кілька етапів. Пацієнти основної групи з самого початку були розділені на підгрупи. У першу підгрупу увійшли 42 хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу. Після досягнення компенсації ЦД, за даними рівня глікемії, цим пацієнтам проводились комбіноване добове моніторування АТ і ЕКГ, ехокардіографія (ЕхоКГ), забір крові для визначення сироваткового рівня ТФР-в₁. Другу підгрупу склали пацієнти, за якими велося динамічне спостереження у ході терапії інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та антагоністом рецепторів ангіотензину II (АРА II). 68 пацієнтів, які не мали систематичної антигіпертензивної терапії, були включені у ввідний період дослідження на термін 1 тиждень, упродовж якого їм призначався індапамід в дозі 2,5 мг. На другому етапі ті пацієнти (20 осіб), які досягли цільових цифр АТ, вибули з дослідження, а ті, які були компенсовані за ЦД, але не мали цільових цифр АТ, продовжували участь у дослідженні. Ці пацієнти (48 осіб) були рандомізовані за методом «несиметричної монети» у 2-ї групи лікування. До 1-ї групи увійшли 24 пацієнти, яким на тлі терапії індапамідом додавався ІАПФ еналаприл («Берліпріл» виробництва Berlin-Chemie, Німеччина) в дозі 20 мг на добу. До 2-ї групи увійшли 24 пацієнти, яким додавався АРА II кандесартан («Кандесар» виробництва Ranbaxy, Індія) в дозі 16 мг на добу. Після двотижневого періоду у разі відсутності досягнення цільових цифр АТ дозу еналаприлу підвищували до 40 мг на добу, а кандесартану - до 32 мг на добу. У 1-й групі пацієнтів, які потребували підвищення дози препарату, було 7 осіб, в 2-й групі – 5. У разі відсутності результату через 2 тижні після підвищення дози препаратів, пацієнти виключалися з дослідження. У 1-й групі таких пацієнтів було 3, в 2-й групі – 4. Весь період лікування еналаприлом і кандесартаном склав 12 тижнів. В 1-й групі за весь період лікування середня доза еналаприлу склала 23,8 мг, в 2-й групі середня доза кандесартану у процесі терапії склала 16,8 мг. Усього лікування закінчив 41 пацієнт, дані яких були враховані у дослідженні. Після ввідного періоду та наприкінці лікування усім пацієнтам проводились комбіноване добове моніторування АТ і ЕКГ, ЕхоКГ, доплерографія трансмітрального кровотоку та визначення товщини інтимо-медіального сегмента (ТІМС), визначення сироваткового рівня ТФР-в₁, а у 15 пацієнтів з кожної групи було проведено визначення плазматичного рівня Р-селектину.

У всіх пацієнтів до включення у дослідження проводився збір клінічних та анамнестичних даних для виключення наявності у них проявів ІХС. У разі наявності вказівок на ймовірність стенокардії, кардіосклерозу, не пов'язаного з інфарктом міокарда, безбольової форми ІХС, пацієнтам для виключення наявності ІХС проводилось навантажувальне тестування з ЕКГ-контролем.

На основі результатів ЕхоКГ та доплерографічного дослідження аналізувались особливості процесів ремоделювання серця та судин. ЕхоКГ проводилась з використанням апаратів Ultima PRO 30 («Радмір», Україна) та SONOLINE Versa Plus (SIEMENS, Німеччина) за узвичаєною методикою (Asmi M.H.,

Walsh M.J., 1995) у М- і В-режимах ехолокації з парастернальної й апікальної позиції датчиком 2,5 МГц. Вимірювання здійснювалося в 3 послідовних серцевих циклах з подальшим усередненням отриманих даних. Маса міокарда ЛШ обчислювалась за допомогою формули Devereux R.V. та співавт. (1984 р.), що ґрунтується на вимірюванні розмірів камер серця та стінок ЛШ в 1-й стандартній позиції (М-режим ехолокації). На підставі розрахунків індексу маси міокарда ЛШ (IMm) та відносної товщини стінки ЛШ (2H/D) визначалися наявність гіпертрофії міокарда ЛШ (Hammond I.W. et al., 1986) та чотири геометричних моделі ЛШ (Ganaou A. et al., 1992): нормальна геометрія ЛШ (НГЛШ), концентричне ремоделювання ЛШ (КРЛШ), концентрична гіпертрофія ЛШ (КГЛШ), ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ЕГЛШ). У якості структурного еквівалента ремоделювання судин була обрана методика оцінки товщини інтимо-медіального сегмента (ТІМС) загальних сонних артерій (Sutton St.J.M., Ostershaw P., 1993) за загальноприйнятою методикою (Pignolli P. et al., 1986; Bots M.L., 1997).

Фазово-об'ємну структуру діастоли лівого шлуночка серця оцінювали за допомогою імпульсно-хвильової доплерографії (Labovitz A.J. et al., 1993). На основі отриманих даних проводилася верифікація діастолічної дисфункції за методом Appleton С.Р. та ін. (1988) з урахуванням модифікації, прийнятій у вітчизняній практиці (Алехин М.Н., Седов В.П., 1996; Бобров В.О. та ін., 1996).

Для визначення добового профілю АТ та ВСР усім досліджуваним особам проводили комбіноване добове моніторування АТ і ЕКГ упродовж 26 годин, за допомогою апарату CardioTens-01 (Угорщина) та подальшим аналізом даних, виключивши перші 2 години моніторування, за допомогою програми «Medibase» з визначенням відповідних загальноприйнятих показників (Значення добового моніторування артеріального тиску для діагностики і лікування артеріальної гіпертензії, 2002; Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of management, physiological interpretation and clinical use, 1996).

Вміст ТФР- ν_1 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою оригінального набору «TGF- ν_1 ELISA» (DRG Instruments GmbH, Німеччина) згідно з доданою інструкцією.

Вміст Р-селектину у плазмі крові визначали імуноферментним методом за допомогою оригінального набору «Human sP-selectin ELISA» (Bender MedSystems GmbH, Австрія) згідно з доданою інструкцією.

Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням пакету прикладних програм «Microsoft Excel 2003» і «STATISTICA[®] for Windows 6.0» (№AXXR12D833214FAN5). Тестування параметрів розподілу проводили за допомогою тестів Лілліфора (Lilliefor) або Шапіро-Уїлкса (Shapiro-Wilks). При «нормальному» розподілі отримані дані були представлені у вигляді середнього \pm стандартної помилки середнього ($M \pm m$). При розподілі, що відрізняється від «нормального», отримані дані представлені у вигляді медіани і міжквартильного

діапазону (Me (25-75 процентиль)). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості (p) нижче 0,05. Для оцінки розбіжностей вибірових сукупностей були використані t -тест Стьюдента (Student) для парних та t -тест для залежних вибірок, U -тест за методом Манна-Уїтні (Mann-Withney), тест Уїлкоксона (Wilcoxon). При порівнянні дискретних змінних використовували критерій χ^2 за Пірсоном (Pearson) та за методом МакНемара (McNemar).

Кореляційний зв'язок між різними показниками визначали шляхом однофакторного кореляційного аналізу з використанням коефіцієнтів кореляції Пірсона (Pearson) або Спірмена (Spearman). Для оцінки виду зв'язку та прогнозування значень змінних використовували регресійний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення.

В ході дослідження встановлено, що у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу гіпертрофія ЛШ зустрічалася в 91,57%, а у пацієнтів з ГХ - в 65,22% ($p < 0,05$). Аналіз структури геометричних моделей міокарда ЛШ продемонстрував, що у групі хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу статистично значуще збільшився відсоток діагностованих випадків несприятливої в прогностичному плані концентричної гіпертрофії міокарда ЛШ: 72,29% проти 26,09% у групі хворих з гіпертонічною хворобою без порушень вуглеводного обміну ($p < 0,05$, рис. 1 - 2).

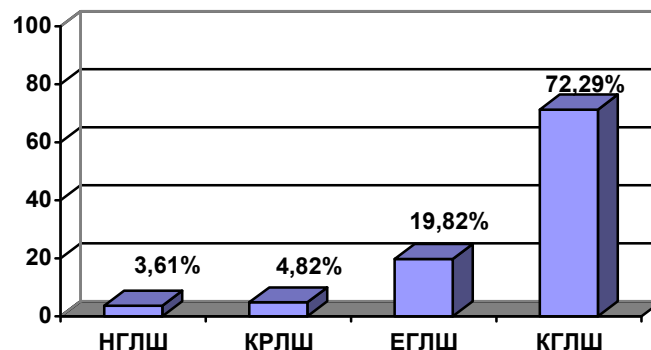


Рис. 1. Розподіл типів ремоделювання міокарда ЛШ серед обстежених хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу ($n=83$).

При вивченні профілю діастолічного наповнення ЛШ встановлено, що частота кількості випадків діастолічної дисфункції статистично значуще вище у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу, ніж у пацієнтів з ГХ без діабету: 73,17% проти 65,22% ($p < 0,05$).

За результатами проведеного дослідження відносно добового профілю АТ, обидві групи хворих на ГХ продемонстрували зіставні за характером порушення регуляції АТ з невеликим переважанням вираженості спостережуваних змін в групі пацієнтів з ГХ, які не мали ЦД 2-го типу, що не мало статистичної значущості.

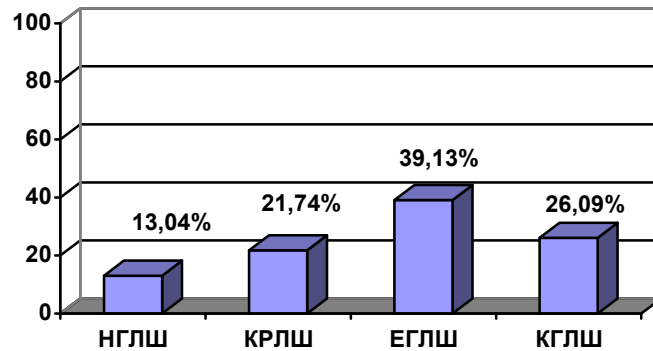


Рис. 2. Розподіл типів ремоделювання міокарда ЛШ серед обстежених хворих на ГХ без порушення вуглеводного обміну (n=23).

У хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу, в порівнянні з хворими на ГХ, що не мали діабету, спостерігалися виражені статистично значущі порушення не лише парасимпатичної ланки, а й і симпатичної ланки ВСР. Так, середньодобовий показник кореня квадратного з середньої суми квадратів різниць між черговими інтервалами R-R (RMSSD) знизився на 53,9% ($p < 0,05$) по відношенню до здорових осіб і на 18,2% ($p < 0,05$) по відношенню до хворих на ГХ, а середньодобовий показник потужності спектру частот низького діапазону (0,04 - 0,15 Гц) варіабельності інтервалів R-R (LF) знизився на 63,5% ($p < 0,05$) в порівнянні з практично здоровими особами та на 33,3% ($p < 0,05$) в порівнянні з хворими в групі гіпертонічної хвороби. Подібні зміни простежувались і по відношенню до середньоденних та середньонічних показників. В групі хворих на ЦД середньодобовий показник середнього стандартного відхилення тривалості інтервалів R-R в чергових 5-хвилинних фрагментах (SDNN index) був менш ніж 50 мс, що свідчить про значне зростання частоти несприятливих подій в цієї групі хворих в порівнянні з іншими групами.

При аналізі середньодобових сумарних показників ВСР було з'ясовано, що у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу статистично значуще були знижені стандартне відхилення від середнього арифметичного тривалості чергових інтервалів R-R за добу (SDNN) на 33,8% ($p < 0,05$) по відношенню до здорових осіб, загальна потужність спектру варіабельності інтервалів R-R (TP) на 52,5% ($p < 0,05$) по відношенню до здорових осіб і на 27,6% ($p < 0,05$) по відношенню до хворих на ГХ.

Значуще збільшення частоти кількості випадків і вираженості концентричної гіпертрофії лівого шлуночка та діастолічної дисфункції у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу дозволяє припустити, що кондуктором цих змін може виступати проліферативний ТФР- α_1 .

Аналіз отриманих даних відносно рівня ТФР- α_1 свідчить про те, що рівень цього цитокіна у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу, який склав 35,0 (34,0-37,0) нг/мл, був статистично значуще більшим в порівнянні з практично здоровими особами та хворими на ГХ без діабету на 59,1% і 7,1% відповідно ($p < 0,05$ в обох випадках), причому в групі пацієнтів з ГХ без діабету рівень ТФР- α_1 був також статистично значуще більшим, ніж у практично здорових осіб на 47,3% ($p < 0,05$).

При докладнішому аналізі вмісту ТФР- β_1 залежно від геометричних моделей міокарда ЛШ було виявлено статистично значуще підвищення ТФР- β_1 в обох групах хворих на ГХ при наявності гіпертрофічних моделей міокарда ЛШ порівняно з рештою моделей, проте у випадку хворих на діабет зміни рівня ТФР- β_1 були більш вираженими і статистично значуще відрізнялися між групами у разі розвитку КГЛШ. Тут різниця в рівнях цитокіна з хворими на ЦД з ЕГЛШ склала 6,9%, з хворими на ГХ без діабету з КГЛШ – 7,4%, з ЕГЛШ – 10,5% ($p < 0,05$ у всіх випадках).

У бік статистично значущого підвищення, в порівнянні зі здоровими, була спрямована і динаміка змін вмісту плазмового Р-селектину в групах хворих на ГХ. Так, в групі хворих на ГХ без діабету рівень Р-селектину склав $89,4 \pm 6,79$ нг/мл і був вищим на 97,4% в порівнянні із здоровими, а в групі хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу рівень Р-селектину склав $93,3 \pm 7,59$ нг/мл і був вищим на 106% в порівнянні із здоровими ($p < 0,05$ у обох випадках). Проте різниця показників в групах на ГХ без діабету та у поєднанні з ним була статистично незначущою.

Для встановлення взаємозв'язку між показниками, що вивчаються, в обстежених осіб був проведений кореляційний аналіз. У хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу виявлені кореляційні взаємозв'язки між показниками добового профілю АТ та рівнями ТФР- β_1 і Р-селектину. Так, рівень сироваткового ТФР- β_1 статистично значуще позитивно корелював з індексом часу та площі гіпертензії систолічного АТ (САТ) за добу ($r = 0,61$ і $0,55$), за день ($r = 0,60$ і $0,52$) та за ніч ($r = 0,64$ і $0,58$) ($p < 0,05$ у всіх випадках). Також було виявлено статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між ТФР- β_1 і денним САТ - $r = 0,63$ ($p < 0,05$).

При аналізі взаємозв'язків між Р-селектином та показниками добового профілю АТ були виявлені статистично значущі позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між Р-селектином та пульсовим АТ за добу ($r = 0,55$), день ($r = 0,57$) та ніч ($r = 0,52$), а також позитивний кореляційний зв'язок слабкої сили з варіабельністю АТ вночі ($r = 0,41$) ($p < 0,05$ у всіх випадках).

Таким чином, у пацієнтів, які страждають на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу, відмічений кореляційний взаємозв'язок між ТФР- β_1 та індексами «навантаження» тиском органів-мішеней, між Р-селектином та пульсовим АТ і варіабельністю ДАТ вночі.

При вивченні взаємозв'язків між рівнем сироваткового ТФР- β_1 та показниками ВСР було встановлено, що статистично значущі негативні кореляційні зв'язки середньої сили були між ТФР- β_1 та SDNN ($r = -0,53$), SDNN index за добу ($r = -0,66$), SDNN index за день ($r = -0,67$), SDNN index за ніч ($r = -0,63$), показником відсотка різниць між черговими інтервалами R-R, що перевищують 50 мс (pNN50) за добу ($r = -0,51$), pNN50 за ніч ($r = -0,53$), RMSSD за

добу ($r = -0,55$), RMSSD за ніч ($r = -0,54$) ($p < 0,05$ у всіх випадках). Також були виявлені негативні слабкі кореляції між рівнем ТФР- β_1 та TP ($r = -0,41$), RMSSD за день ($r = -0,45$) ($p < 0,05$ у обох випадках).

Вивчення взаємозв'язків між Р-селектином та показниками ВСР продемонструвало наявність статистично значущої негативної кореляції між рівнем Р-селектину та SDNN index за добу ($r = -0,47$), SDNN index за день ($r = -0,51$), RMSSD за добу ($r = -0,42$), RMSSD за ніч ($r = -0,45$) ($p < 0,05$ у всіх випадках).

Аналіз взаємозв'язків між рівнями ТФР- β_1 , Р-селектином та показниками ВСР показав наявність кореляційних зв'язків з часовими показниками ВСР, які характеризують загальну ВСР та її парасимпатичну ланку.

При вивченні взаємозв'язків між ТФР- β_1 , Р-селектином та показниками, які були отримані після проведення ЕхоКГ, встановлена низка кореляційних зв'язків. Так, рівень ТФР- β_1 мав статистично значущу позитивну кореляцію високої сили з ІМт - $r = 0,72$ ($p < 0,05$). Також були зафіксовані позитивні кореляційні зв'язки, але середньої та слабкої сили, з товщиною міжшлуночкової перетинки ЛШ (ТМШП) ($r = 0,68$), товщиною задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) ($r = 0,67$), індексом міокардіального стресу (МС) ($r = 0,59$), індексом діастолічної сферичності (ICd) ($r = 0,53$), ТІМС ($r = 0,53$), децелераційним часом ($r = 0,45$) ($p < 0,05$ у всіх випадках).

Для Р-селектину було виявлено менша кількість статистично значущих кореляцій з ЕхоКГ-показниками, які досліджувались. Так, були встановлені позитивні зв'язки з ТМШП ($r = 0,44$), ТЗСЛШ ($r = 0,43$), ІМт ($r = 0,42$), ТІМС ($r = 0,64$) ($p < 0,05$ у всіх випадках).

Виявлені кореляційні зв'язки з ехокардіографічними показниками свідчать про тісний взаємозв'язок ТФР- β_1 з гіпертрофією ЛШ, діастолічною дисфункцією та ремоделюванням судин.

Регресійний аналіз зафіксував статистично значуще співвідношення між змінними, яке з достатнім ступенем точності і адекватності апроксимувалося моделлю простої лінійної регресії: $Y = -313,5685 + 13,2825 * X$, де Y – ІМт, X - ТФР- β_1 ($p < 0,05$). Слід зазначити, що коефіцієнт детермінації склав 0,965, що дозволяє відзначити: 96% загальної варіації показника ІМт пояснюється величиною ТФР- β_1 (узагальнений критерій якості склав 0,83).

Після 12-тижневої терапії кандесартаном та еналаприлом у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу була зафіксована їхня добра переносимість та висока ефективність по відношенню до предмету дослідження. Виражений антигіпертензивний ефект кандесартану і еналаприлу проявився у статистично значущих змінах практично усіх показників добового профілю АТ та сприяв нормалізації АТ після 12-тижневого періоду лікування. У зв'язку з наявністю найбільших взаємозв'язків ТФР- β_1 з індексами «навантаження» органів-мішеней САТ, особлива увага була приділена аналізу змін індексів «навантаження» органів-мішеней під впливом антигіпертензивної терапії. Так, під впливом кандесартану

індекс часу гіпертензії САТ за добу знизився на 73,8%, за денний час – на 82,7%, за нічний час на 60,2% ($p < 0,05$ у всіх випадках). Добовий, денний та нічний індекси площі гіпертензії САТ зменшились на 82,2%, 90,2%, 79,4% відповідно ($p < 0,05$ у всіх випадках). Добовий, денний та нічний індекси площі гіпертензії діастолічного АТ (ДАТ) знизились на 89,3%, 89%, 75,2% ($p < 0,05$ у всіх випадках).

Індекси «навантаження» органів-мішеней АТ під дією еналаприлу, як і в групі терапії кандесартаном, мали значне зниження. Так, індекс часу гіпертензії САТ за добу знизився на 76,3%, за денний час – на 78,6%, за нічний час - на 71,6% ($p < 0,05$ у всіх випадках). Індекс часу гіпертензії ДАТ за добу знизився на 74,1%, за денний час – на 67,9%, за нічний час - на 82,3% ($p < 0,05$ у всіх випадках). Добовий, денний та нічний індекси площі гіпертензії САТ зменшились на 87,5%, 85,5%, 88,3% відповідно ($p < 0,05$ у всіх випадках). Добовий, денний та нічний індекси площі гіпертензії ДАТ знизились на 84,8%, 81,2%, 89,7% ($p < 0,05$ у всіх випадках).

Після лікування у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу в групах кандесартану та еналаприлу статистично значуще знизилась середня частота серцевих скорочень (ЧСС) вдень і вночі, але ці зміни відбулись в межах нормальної ЧСС, що свідчить про задовільний вплив антигіпертензивної терапії обома препаратами на профіль ЧСС.

Динаміка змін ВСР під дією кандесартану сприяла збільшенню середньодобових показників як симпатичної (LF збільшилась в 2,9 разів) і парасимпатичної (HF збільшилась в 2,5 разів, RMSSD – на 43,75%, pNN50 – в 6,2 рази) ланок вегетативної регуляції ритму серця, так і загальної ВСР (TP збільшилась на 101%, SDNN index - на 67,6%, SDNN – на 16%) ($p < 0,05$ у всіх випадках). Подібна динаміка під дією кандесартану спостерігалась і в середньоденних та середньонічних показниках ВСР.

Динаміка змін ВСР під дією еналаприлу, також як і під впливом кандесартану, сприяла збільшенню симпатичних і парасимпатичних впливів вегетативної нервової системи на серцевий ритм, але, на відміну від кандесартану, зі статистично значущим зниженням симпато-вагального балансу за добу (LF/HF знизився на 28%) ($p < 0,05$) за рахунок меншого збільшення потужності симпатичних модуляцій на ВСР. Також проведена терапія еналаприлом підвищила загальну ВСР (TP збільшився на 96,1%, SDNN index - на 51,4%, SDNN - на 21,1%) ($p < 0,05$ у всіх випадках), але це підвищення, за виключенням SDNN, було статистично значуще меншим ($p < 0,05$ в обох випадках) ніж при лікуванні кандесартаном.

Проведена терапія кандесартаном сприяла реверсії вираженості серцевого ремоделювання за рахунок статистично значущого зниження ТМШП - на 7,5%, ТЗСЛШ - на 9,6%, ІМт - на 14,7% ($p < 0,05$ для усіх випадків), відносної товщини стінки ЛШ - на 3,9%, МС - на 16,1%, ІСd - на 3%, систолічного ІС (ІСs) - на 3,1% ($p < 0,05$ для усіх випадків). Редукція ІМт та 2Н/D, в свою чергу, знайшла відображення в зміні структури геометричних моделей міокарда ЛШ у цієї групи хворих. Після проведеного лікування, за рахунок зниження як ІМт, так і 2Н/D, кількість осіб з КГЛШ зменшилась на 33,3% ($p < 0,05$), а осіб з ЕГЛШ збільшилось з 1

до 4 осіб, також з'явилися особи з КРЛШ – 3 ($p > 0,05$ в обох випадках). По відношенню до діастолічної функції кандесартан чинив статистично значущу позитивну дію, що знайшло відображення в перерозподілі осіб з наявною діастолічною дисфункцією. В групі лікування кандесартаном кількість осіб, які мали діастолічну дисфункцію, статистично значуще зменшилась на 42,9% ($p < 0,05$). Зменшення ТІМС загальних сонних артерій під дією кандесартану мало тенденцію на межі статистичної значущості і склало 6,8% ($p = 0,053$). Кандесартан продемонстрував здатність до статистично значущої редукції вмісту сироваткового ТФР- ν_1 та плазмового Р-селектину. Так, ТФР- ν_1 знизився на 26,7%, Р-селектин - на 15,1% ($p < 0,05$ в обох випадках).

Проведена терапія еналаприлом також сприяла реверсії вираженості серцевого ремоделювання за рахунок статистично значущого зниження ТМШП на 6,9% ($p < 0,05$), ТЗСЛШ - на 7,6% ($p < 0,05$), ІМм - на 10,8% ($p < 0,05$), 2Н/Д - на 6,1% ($p < 0,05$), МС - на 12% ($p < 0,05$). ІСd і ІСs мали тенденцію до зменшення ($p > 0,05$). Однак зниження ІМм, МС в групі лікування еналаприлом було статистично значуще меншим в порівнянні з групою кандесартану ($p < 0,05$ в обох випадках). Редукція ІМм та 2Н/Д, в свою чергу, знайшла відображення в зміні структури геометричних моделей міокарда ЛШ у групі еналаприлу. Після проведеного лікування за рахунок зниження як ІМм, так і 2Н/Д, кількість осіб з КГЛШ знизилась на 25% ($p > 0,05$), з ЕГЛШ збільшилась на 42,9%, також з'явилась 1 особа з НГЛШ без зміни кількості осіб з КРЛШ. Вплив еналаприлу на показники діастолічної функції був статистично значущим та позитивним, але статистично значущого перерозподілу осіб з наявною діастолічною дисфункцією не відбулося. Після лікування еналаприлом кількість осіб, які мали діастолічну дисфункцію, зменшилась на 25% ($p > 0,05$). По відношенню до ТІМС загальних сонних артерій терапія еналаприлом, на відміну від кандесартану, не мала тенденції до зниження, майже не змінивши її. Еналаприл, як і кандесартан, продемонстрував здатність до статистично значущої редукції вмісту сироваткового ТФР- ν_1 та плазмового Р-селектину. Так, ТФР- ν_1 знизився на 23,7%, Р-селектин - на 10,8% ($p < 0,05$). Однак після лікування кандесартаном редукція ТФР- ν_1 була статистично значуще більшою, ніж після терапії еналаприлом ($p < 0,05$).

Таким чином, тривале застосування кандесартану має суттєві переваги перед еналаприлом у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу за здатністю реалізувати органопротекторні властивості за рахунок статистично більш значущого зниження ІМм, МС, ІСd і ІСs, що асоціювалось зі статистично більш значущим зниженням вмісту сироваткового ТФР- ν_1 .

ВИСНОВКИ

В дисертації, на підставі комплексного вивчення вмісту трансформуючого фактора росту β_1 , Р-селектину, показників структурно-функціонального стану

міокарда лівого шлуночка та артеріальних судин встановлено патогенетичну роль, яку відіграє трансформуючий фактор росту β_1 у розвитку уражень міокарда та судин у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, що вирішує актуальне наукове завдання внутрішніх хвороб.

1. У хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу встановлено підвищення частоти кількості випадків несприятливої в прогностичному плані форми гіпертрофії лівого шлуночка – концентричної гіпертрофії лівого шлуночка до 72,29% ($p < 0,05$), а також значної вираженості діастолічної дисфункції.

2. Пацієнти з гіпертонічною хворобою у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, в порівнянні зі здоровими особами, мають клінічно значущі порушення варіабельності серцевого ритму, але, в порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу без цукрового діабету, у яких в значній мірі уражена парасимпатична ланка варіабельності серцевого ритму з переважанням симпатичного тону, вони мають значні ураження як парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, так і симпатичного відділу зі значним супутнім, прогностично несприятливим зниженням загальної варіабельності серцевого ритму.

3. Виявлено збільшення продукції трансформуючого фактора росту β_1 у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу в порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу без діабету (35,0 (34,0-37,0) нг/мл проти 32,5 (31,0-33,1) нг/мл відповідно ($p < 0,05$)) та його значуще зростання у випадку наявності концентричної гіпертрофії лівого шлуночка.

4. За результатами кореляційного та регресійного аналізу встановлено, що в процесах ремоделювання серцево-судинної системи важливу роль відіграє трансформуючий фактор росту β_1 , про що свідчить статистично значущий взаємозв'язок з індексом маси міокарда лівого шлуночка ($r = 0,72$; $p < 0,05$) та товщиною інтимо-медіального сегмента загальних сонних артерій ($r = 0,53$; $p < 0,05$), а ступінь ремоделювання серцево-судинної системи в значній мірі залежить від трансформуючого фактора росту β_1 .

5. У хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу антигіпертензивна терапія еналаприлом та кандесартаном зіставлено ефективна в зниженні артеріального тиску як за даними “офісного” вимірювання, так і за даними добового моніторингу артеріального тиску.

6. Тривале застосування кандесартану має суттєві переваги перед еналаприлом у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу за здатністю реалізовувати органопротекторні властивості, а саме: зменшувати вираженість гіпертрофії міокарда лівого шлуночка і діастолічної дисфункції, відновлювати варіабельність серцевого ритму, які асоціюються із суттєвим зменшенням вмісту трансформуючого фактора росту β_1 .

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Трансформуючий фактор росту v_1 є потужним чинником розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та збільшення товщини інтимо-медіального сегмента загальних сонних артерій, а визначення його вмісту в сироватці крові доцільно використовувати для діагностики гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та виявлення ураження артеріальних судин у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

2. Визначення варіабельності серцевого ритму доцільно використовувати для виявлення хворих з несприятливим прогнозом по відношенню до серцево-судинних ускладнень при поєднанні гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу.

3. При діагностиці структурно-функціональних змін лівого шлуночка доцільно визначати комбіновану ознаку, що обчислюється за оригінальною методикою та ґрунтується на показниках варіабельності серцевого ритму, геометричної моделі лівого шлуночка, вмісту трансформуючого фактора росту v_1 у сироватці крові та за оцінкою цих параметрів можна прогнозувати розвиток несприятливих подій з боку серцево-судинної системи (Патент 32949 Україна МПК (2006) А61В 5/0205 G01N 33/00).

4. У хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу доцільно враховувати, що антигіпертензивна стратегія лікування, яка ґрунтується на застосуванні антагоніста рецепторів ангіотензину II кандесартану, має суттєві переваги перед лікуванням інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприлом у зв'язку з більш оптимальним впливом на ураження органів-мішеней.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Главацький О. М. Зміни показників варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Главацький // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 5/61 (IX-X). – С. 85 -87.
2. Главацький А. Н. Значение трансформирующего фактора роста v_1 и вариабельности сердечного ритма в структурно-функциональных изменениях миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / А. Н. Главацкий, А. Е. Березин // Запорож. мед. журн. – 2008. - № 1. - С. 5 - 9 (Автором проведено аналіз літературних джерел, обстеження хворих, статистично оброблені отримані дані, сформульовані висновки).
3. Главацький О. М. Вплив кандесартану на ремоделювання серцево-судинної системи у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Главацький // Актуальні питання фармацевтичної та

медичної науки та практики : зб. наук. ст. - Запоріжжя, 2007. - Вип. XXI, т. 1. - С. 25 - 31.

4. Главацкий А. Н. Редукция кардио-васкулярного ремоделирования и тромбоцитарной активации у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа в процессе терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы / А. Н. Главацкий // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 4/66 (VII-VIII). – С. 59 - 63.
5. Пат. 32949 Україна МПК (2006) А61В 5/0205 G01N 33/00 Спосіб прогнозування серцево-судинних ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу / О. М. Главацький, О. Є. Березін ; заявник і власник Запорізький держ. мед. ун-т. - № 2008 00284 ; заявл. 08.01.08 ; опубл. 10.06.08, Пром. власність № 11.
6. Главацкий А. Н. Особенности частотных показателей вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / А. Н. Главацкий // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. ст. - Запоріжжя, 2007. - Вип. XIX, т. 1: матеріали наук.-практ.конф. «Сучасні аспекти медицини і фармації-2007». - С. 153 - 154.
7. Главацький О. М. Особливості порушень варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу / О. М. Главацький // Матеріали регіон. конф. лікарів південно-східної України «Диференціація підходів до лікування ішемічної хвороби серця». - Запоріжжя, 2007. - С. 120.
8. Главацький О. М. Взаємозв'язки між показниками добового профілю артеріального тиску та варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу / О. М. Главацький // Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених «Медична наука: сучасні досягнення та інновації». – Х., 2007.- С. 22.
9. Главацький О. М. Взаємозв'язок варіабельності серцевого ритму та трансформуючого фактору росту v_1 у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на тлі гіпертрофії лівого шлуночка / О. М. Главацький, О. Є. Березін // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Метаболічний синдром в практиці терапевта». – Х., 2008. - С. 22 - 23 (Автором проведено аналіз літературних джерел, обстеження хворих, статистично оброблені отримані дані, сформульовані висновки).
10. Главацький О. М. Рівень трансформуючого фактору росту v_1 у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу з різними геометричними моделями міокарда лівого шлуночка / О. М. Главацький // Тези міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених ф-ту фундаментальної медицини. – Х., 2008. - С. 38.
11. Главацький О. М. Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на

гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу в динаміці лікування кандесартаном / О. М. Главацький // Матеріали наук.-практ. конф. студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Сучасні досягнення внутрішньої медицини». - Суми, 2008. - С. 17.

12. Главацький А. Н. Редукція кардіо-васкулярного ремоделювання у больных гіпертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа под влиянием кандесартана / О. М. Главацький // Медицина и качество жизни: зб. наук. ст. – Москва, 2008. - № 3: матеріали III Загальноросійського форуму «Медицина за качество жизни». - С. 10 - 11.

АНОТАЦІЯ

Главацький О.М. Особливості ураження міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2009.

Дисертація присвячена вивченню ролі трансформуючого фактора росту β_1 (ТФР- β_1), Р-селектину в модуляції інтенсивності процесів кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та оцінці перспективи фармакологічного втручання за допомогою інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту та антагоніста рецепторів ангіотензину II.

В роботі вперше визначена роль ТФР- β_1 в реалізації кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу підвищення рівня цього цитокіна в значній мірі взаємозв'язано з індексом маси міокарда лівого шлуночка та індексами «навантаження» органів-мішеней тиском і найбільші рівні ТФР- β_1 спостерігаються при найбільш прогностично несприятливій формі геометричної моделі лівого шлуночка – концентричній гіпертрофії. Вперше доведена можливість реверсії кардіоваскулярного ремоделювання за рахунок редукції вмісту ТФР- β_1 в сироватці крові під впливом терапії інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприлом та антагоністом рецепторів до ангіотензину II кандесартаном у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Продемонстровано можливість використання оцінки вмісту ТФР- β_1 для діагностики гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та виявлення ураження артеріальних судин у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим

діабетом 2-го типу; обґрунтована доцільність визначення варіабельності серцевого ритму для виявлення хворих з несприятливим прогнозом по відношенню до серцево-судинних ускладнень при поєднанні гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу; продемонстровано, що антигіпертензивна стратегія, яка ґрунтується на застосуванні антагоніста рецепторів до ангіотензину II кандесартану, має суттєві переваги перед лікуванням інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприлом у зв'язку з більш оптимальним впливом на ураження органів-мішеней.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, ремоделювання серця та судин, трансформуючий фактор росту β_1 , Р-селектин, кандесартан, еналаприл, варіабельність серцевого ритму.

АННОТАЦІЯ

Главацкий А.Н. Особенности поражения миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02. – внутренние болезни. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье.

Диссертация посвящена изучению роли трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР- β_1), Р-селектина в модуляции интенсивности процессов кардиоваскулярного ремоделирования у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и оценке перспективы фармакологического вмешательства с помощью ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста рецепторов к ангиотензину II.

Обследовано 106 больных гипертонической болезнью, из них 83 - в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, которые вошли в основную группу. Среди больных основной группы было 48% мужчин и 52% женщин. 23 обследованных составили контрольную группу больных гипертонической болезнью без нарушений углеводного обмена, 24 человека вошли в контрольную группу практически здоровых лиц.

Установлено, что больные гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа имеют более выраженные нарушения вариабельности сердечного ритма в сравнении с больными гипертонической болезнью без нарушений углеводного обмена, которые проявляются в снижении как общей вариабельности сердечного ритма, так и ее симпатического и парасимпатического звеньев, что в свою очередь свидетельствует о повышении кардиоваскулярного риска и наличии кардиальной автономной нейропатии.

В работе впервые определена роль ТФР- β_1 в реализации кардиоваскулярного ремоделирования у больных гипертонической болезнью в

сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Установлено, что у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа повышение уровня этого цитокина в значительной мере взаимосвязано с индексом массы миокарда левого желудочка и индексами «нагрузки» органов-мишеней давлением и наибольшие уровни ТФР- β_1 наблюдаются при наиболее прогностически неблагоприятной форме геометрической модели левого желудочка – концентрической гипертрофии. Отличием между больными гипертонической болезнью без сахарного диабета 2-го типа и в сочетании с ним было большая частота количества случаев диастолической дисфункции у больных с сочетанной патологией.

Впервые доказана возможность реверсии кардиоваскулярного ремоделирования за счет редукции содержания ТФР- β_1 в сыворотке крови под воздействием терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом и антагонистом рецепторов к ангиотензину II кандесартаном у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Продемонстрирована возможность использования оценки содержания ТФР- β_1 для диагностики гипертрофии миокарда левого желудочка и выявления поражения артериальных сосудов у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа; обоснована целесообразность определения вариабельности сердечного ритма для выявления больных с неблагоприятным прогнозом по отношению к сердечно-сосудистым осложнениям при сочетании гипертонической болезни и сахарного диабета 2-го типа.

Доказано, что антигипертензивная терапия, которая основана на применении антагониста рецепторов к ангиотензину II кандесартана и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла, оказывает статистически значимую реверсию сердечного ремоделирования и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, повышает вариабельность сердечного ритма. Однако терапия кандесартаном имеет существенные преимущества перед эналаприлом в связи с более оптимальным влиянием на органы-мишени за счет более выраженной редукции гипертрофии левого желудочка, которая, очевидно, связана с большим снижением ТФР- β_1 .

Ключевые слова: гипертоническая болезнь в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, ремоделирование сердца и сосудов, трансформирующий фактор роста β_1 , Р-селектин, кандесартан, эналаприл, вариабельность сердечного ритма.

SUMMARY

Glavatskyi O.M. Features of the left ventricle myocardium impact in patients with essential hypertension in combination with type 2 diabetes. – The manuscript.

Dissertation on competition of scientific degree of candidate of medical sciences on speciality 14.01.02. – Internal Diseases. – Zaporizhzhya State Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2009.

Dissertation is devoted the study of role of transforming growth factor β_1 (TGF- β_1), P-selectin in modulation of intensity of cardiovascular remodeling processes in patients with essential hypertension in combination with type 2 diabetes and assessment the prospects of pharmacological intervention by the angiotensin converting enzyme inhibitor and antagonist of angiotensin II receptors.

For the first time specified a role of TGF- β_1 in realization of cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension in combination with type 2 diabetes . It's set that increase of level of this cytokine in patients with essential hypertension in combination with type 2 diabetes to a great extent associate with the left ventricle mass index and indexes of blood pressure load of target organs and the most levels of TGF- β_1 are observed at most prognostic unfavorable form of left ventricle geometry – concentric hypertrophy. Possibility of cardiovascular remodeling reversing is first well-proven due to blood TGF- β_1 reduction under act of therapy by the angiotensin converting enzyme inhibitor and antagonist of angiotensin II receptors in patients with essential hypertension in combination with type 2 diabetes .

Possibility of the use of assessment of blood TGF- β_1 is shown for diagnostics of left ventricle hypertrophy and arterial vessels damage in patients with type 2 diabetes in combination with essential hypertension; expedience of determination of heart rate variability is grounded for the exposure of patients with an unfavorable prognosis in relation to cardiovascular complications at essential hypertension and type 2 diabetes combination; antihypertension strategy which is based on application of angiotensin II antagonist candesartan has substantial advantages before treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril in connection with more optimum influence on the target organs damage.

Key words: essential hypertension in combination with type 2 diabetes, cardiovascular remodeling, transforming growth factor β_1 , P-selectin, candesartan, enalapril, heart rate variability.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АРА II	антагоністи рецепторів до ангіотензину II
АТ	артеріальний тиск
АТ II	ангіотензин II
ГХ	гіпертонічна хвороба
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ЕГЛШ	ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка
ЕКГ	електрокардіографія

ЕхоКГ	ехокардіографія
ІАПФ	інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
ICd	індекс діастолічної сферичності
ICs	індекс систолічної сферичності
ІХС	ішемічна хвороба серця
КАН	кардіальна автономна кардіопатія
КГЛШ	концентрична гіпертрофія лівого шлуночка
КРЛШ	концентричне ремоделювання лівого шлуночка
ЛШ	лівий шлуночок
МС	міокардіальний стрес
НГЛШ	нормальна геометрія лівого шлуночка
САТ	систолічний артеріальний тиск
ТЗСЛШ	товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТІМС	товщина інтимо-медіального сегмента загальних сонних артерій
ТМШП	товщина міжшлуночкової перетинки
ТФР-в ₁	трансформуючий фактор росту в ₁
ЦД	цукровий діабет
ЧСС	частота серцевих скорочень
ІМm	індекс маси міокарда лівого шлуночка
HF	потужність спектру частот високого діапазону (0,15 - 0,4 (0,5) Гц) варіабельності інтервалів R-R
LF	потужність спектру частот низького діапазону (0,04 - 0,15 Гц) варіабельності інтервалів R-R
LF/HF	симпато-вагальний баланс
pNN ₅₀	відсоток різниць між черговими інтервалами R-R, що перевищують 50 мс
RMSSD	корінь квадратний з середньої суми квадратів різниць між черговими інтервалами R-R
SDNN	стандартне відхилення від середнього арифметичного тривалості чергових інтервалів R-R за період спостереження (доба)
SDNN index	середнє стандартне відхилення тривалості інтервалів R-R в чергових 5 - хвилинних фрагментах
TP	загальна потужність спектру варіабельності інтервалів R-R
2H/D	відносна товщина стінки лівого шлуночка

Підписано до друку 11.08.2009. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,9.

Наклад – 100 прим. Замовлення № 4122.

Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
м. Запоріжжя, пр. Маяковського 24, тел. 34-97-82.