

УДК 616.12-008.331.1-06:616.127-07

*В.К. Тацук, В.І. Денисюк\*, Г.І. Хребтій*

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУПУТНІМ АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ ТА ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці  
\*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Резюме.** У дослідженні проведений аналіз показників структурного ремоделювання міокарда та ендотеліальної функції судин у хворих на гіпертонічну хворобу та різною масою тіла після 3- та 6-місячної антигіпертензивної (лізиноприл, амлодипін) та гіполіпідемічної (аторвастатин) терапії. Результати дослідження демонструють, що найменша динаміка регресу гіпер-

трофії міокарда лівого шлуночка та динаміка покращення ендотеліальної функції судин визначається в пацієнтів із дефіцитом маси тіла.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ожиріння, дефіцит маси тіла, структурно-геометричне ремоделювання лівого шлуночка, ендотеліальна дисфункція.

**Вступ.** Комбінована антигіпертензивна терапія є основною стратегією лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) [3, 4, 5]. Ще з 2003 р., згідно з американськими і європейськими рекомендаціями, комбінована терапія призначається усім хворим, починаючи з 2-го ступеня артеріальної гіпертензії, тобто при рівні артеріального тиску (АТ)  $\geq 160/100$  мм рт.ст. В Європейських рекомендаціях із 2007 р. покази до призначення комбінованої терапії розширились, розповсюдились на пацієнтів із високим і дуже високим ризиком; хворих, що перенесли інсульт чи інфаркт міокарда; а також за наявності цукрового діабету та абдомінального ожиріння (АО), коли вкрай важливо досягнення цільових рівнів АТ на рівні нижчому 130/80 мм рт.ст. [1, 2]. При профілактичних методах впливу на розвиток кардіоваскулярних ускладнень основна увага надається надлишковій масі тіла. Проте, як показали численні епідеміологічні дослідження, у тому числі і 32-річне спостереження у Фремінгемі, – серед осіб із недостатньою масою тіла спостерігається підвищена серцево-судинна смертність, порівняно з пацієнтами із середнім показником маси.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості перебігу гіпертонічної хвороби під впливом комбінованої антигіпертензивної інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та антагоністом кальцію (АК) і гіполіпідемічної (статири) терапії в пацієнтів з різною масою тіла.

**Матеріал і методи.** У дослідження включено 87 хворих чоловіків на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії, хронічну серцеву недостатність (ХСН) 0-I стадії, I-II функціонального класу (ФК) віком від 60 до 88 років (середній вік склав  $77,3 \pm 0,8$  року). Діагноз ГХ виставляли згідно з методичними Рекомендаціями Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ (2008). Клінічні ознаки ХСН визначали згідно з Рекомендаціями Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності в дорослих (2010). 33 хворих на ГХ мали супутнє АО I ступеня, 21 – дефіцит маси тіла (ДМТ), 33 пацієнти – нормальну масу тіла (НМТ). Маса тіла оцінювали за інде-

ксом маси тіла (ІМТ), рекомендованим ВООЗ. Оптимальним вважали ІМТ у межах 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння I ступеня діагностували при його значеннях 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>. Осіб з ІМТ менше 18,5 включали до групи з дефіцитом маси тіла.

Всі пацієнти отримували комбіновану антигіпертензивну (іАПФ – лізиноприл 10 мг 1 раз/добу, АК – амлодипін, 5 мг 1 раз/добу) та гіполіпідемічну (аторвастатин 10 мг 1 раз/добу) терапію. Обстеження пацієнтів проводили до, а також через три та шість міс. після початку лікування.

При ехокардіографії використовували М – модальний, двовимірний режим, режим імпульсного та постійного доплера за допомогою апарата "LOGIQ 500" датчиком 2,5-3,5 мГц з фазованою решіткою. Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г) розраховували за формулою Penn Convention з подальшою індексацією до площі поверхні тіла. За рівень гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) був прийнятий критерій ІММЛШ, що перевищував 125 г/м<sup>2</sup> у чоловіків. Допплерографію плечової артерії (ПА) проводили за допомогою ультразвукового діагностичного сканера "LOGIQ 500". Вивчення функції ендотелію проводили, використовуючи проби з реактивною гіперемією (ендотелійзалежна вазодилатація, ЕЗВД) і нітрогліцерином (ендотелійнезалежна вазодилатація, ЕНВД). Умовно прийнято вважати нормальною реакцією плечової артерії її дилатацію на фоні реактивної гіперемії більше, ніж на 10 % від вихідного діаметра, менше її значення чи вазоконстрикція вважаються патологічними.

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою пакета програм "Statistica for Windows 6,0" "Statsoft, США". Враховуючи, що переважна більшість показників носила нерівномірний розподіл, використовували методи непараметричної статистики. Результати дослідження представлені у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху. Порівняння кількісних величин проводили за медіанним тестом. Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Динаміка структурно-геометричних змін міокар-

Таблиця 1

**Динаміка показників ЕхоКГ-дослідження в пацієнтів різних клінічних груп після трьох та шести місяців лікування**

ЕхоКГ-показники	Величини показника (медіана (квартилі)) у групах		
	ГХ з НМТ (n=33)	ГХ і АО (n=33)	ГХ і ДМТ (n=21)
КДР, см	5,0 (4,9; 5,1)	5,1 (4,9; 5,2)	4,8 (4,7; 4,9)
Через 3 міс.	5,0 (4,9; 5,0)	5,0 (4,8; 5,1)	4,8 (4,7; 4,9)
Через 6 міс.	4,9 (4,8; 5,0)	4,8 (4,7; 4,9)***	4,7 (4,6; 4,8)
КСР, см	3,2 (2,9; 3,3)	3,4 (3,2; 3,6)	3,1 (3,0; 3,3)
Через 3 міс.	3,1 (2,9; 3,2)	3,3 (3,0; 3,5)	3,1 (3,0; 3,2)
Через 6 міс.	3,1 (2,9; 3,2)	3,2 (3,0; 3,3)***	3,0 (2,9; 3,1)
ФВ, %	64,9 (64,2; 70,5)	59,9 (57,8; 63,9)	64,2 (62,0; 66,3)
Через 3 міс.	66,2 (64,3; 70,5)	60,9 (58,8; 64,2)	64,7 (62,1; 67,3)
Через 6 міс.	66,9 (64,2; 70,8)	61,6 (60,1; 64,9)	66,5 (63,9; 67,6)
ТЗСЛШд, см	1,1 (0,9; 1,1)	1,2 (1,1; 1,2)	1,1 (1,0; 1,1)
Через 3 міс.	1,0 (0,9; 1,0)	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (0,9; 1,1)
Через 6 міс.	1,0 (0,9; 1,0)	1,1 (1,0; 1,1)***	1,0 (0,9; 1,1)
ТМШПд, см	1,1 (1,0; 1,1)	1,3 (1,2; 1,3)	1,1 (1,1; 1,2)
Через 3 міс.	1,0 (1,0; 1,1)	1,2 (1,1; 1,2)	1,1 (1,0; 1,1)
Через 6 міс.	1,0 (0,9; 1,0)***	1,1 (1,1; 1,2)***	1,0 (1,0; 1,1)***
ВТМ	0,42 (0,40; 0,45)	0,46 (0,44; 0,51)	0,46 (0,44; 0,48)
Через 3 міс.	0,41 (0,39; 0,44)	0,46 (0,44; 0,51)	0,45 (0,44; 0,46)
Через 6 міс.	0,40 (0,38; 0,43)***	0,45 (0,44; 0,50)	0,44 (0,43; 0,46)
iММЛШ, г/м <sup>2</sup>	128 (126; 129)	146 (137; 150)	140 (135; 146)
Через 3 міс.	120 (118; 127)***	131 (124; 137)***	136 (125; 141)
Через 6 міс.	114 (110; 120)*	119 (114; 125)*	129 (119; 131)***

Примітка. Умовні позначення: НМТ – нормальна маса тіла, АО – абдомінальне ожиріння, ДМТ – дефіцит маси тіла; КДР – кінцево-діастолічний розмір, КСР – кінцево – систолічний розмір, ТМШПд – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу, ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу, ВТС – відносна товщина стінки, ФВ – фракція викиду, iММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка. \*p<0,0001; \*\*p<0,001; \*\*\*p<0,005 – достовірність результатів при порівнянні величини показників за три та шість місяців відповідно та вихідної величини, розраховані за критерієм Вілкоксона

Таблиця 2

**Динаміка показників судинорухливої функції у пацієнтів різних клінічних груп протягом трьох і шести місяців лікування**

показники	Величини показника (медіана (квартилі)) у групах		
	ГХ з НМТ (n=33)	ГХ і АО (n=33)	ГХ і ДМТ (n=21)
Динаміка ДПА на ПРГ, %			
Вихідна величина	7,0 (0; 10,0)	-4,4 (-7,5; 4,8)	-2,9 (-7,1; 0)
Через 3 міс.	7,1 (4,9; 10,0)	4,9 (2,4; 9,8)*	2,2 (-2,6; 5,4)*
Через 6 міс.	11,6 (9,0; 12,2)*	9,3 (7,5; 11,1)*	5,0 (2,6; 8,9)*
Динаміка ДПА на ПНГ, %			
Вихідна величина	17,1 (15,9; 19,0)	16,7 (15,9; 18,2)	16,3 (15,8; 17,5)
Через 3 міс.	17,5 (16,3; 18,6)	17,5 (16,3; 18,2)	17,1 (15,9; 17,9)
Через 6 міс.	18,2 (16,3; 20,5)	17,9 (16,7; 18,6)	17,5 (16,3; 19,9)***
Динаміка V на ПРГ, %			
Вихідна величина	42,4 (33,3; 53,8)	40,4 (35,6; 53,2)	42,4 (35,0; 55,7)
Через 3 міс.	54,9 (45,0; 71,4)*	43,8 (38,6; 60,0)***	53,3 (44,3; 59,5)**
Через 6 міс.	61,5 (50,6; 76,0)*	58,2 (49,3; 63,8)*	55,6 (48,6; 61,6)*

Примітка. Умовні позначення: ДПА – діаметр плечової артерії, ПРГ – проба з реактивною гіперемією, ПНГ – проба з нітрогліцерином, V – швидкість кровотоку в плечовій артерії; \*p<0,0001; \*\*p<0,001; \*\*\*p<0,005 – достовірність результатів при порівнянні величини показників за три та шість місяців відповідно та вихідної величини, розраховані за критерієм Вілкоксона

да під впливом лікування у хворих на ГХ та різною масою тіла відображена в табл. 1.

У хворих на ГХ II ст. з нормальною масою тіла (НМТ), а також у пацієнтів із супутнім АО визначали достовірно більші розміри порожнин лівого шлуночка (ЛШ) – кінцево-діастолічного (КДР) та кінцево-систолічного (КСР) порівняно із пацієнтами з дефіцитом маси тіла (ДМТ) ( $p < 0,05$ ). Через шість місяців лікування динаміка регресу КДР та КСР у групі пацієнтів із ожирінням суттєво перевищувала інші групи спостереження та викликала достовірне зменшення цих показників, порівнюючи з початковими значеннями ( $p < 0,05$ ). При проведенні ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження через три та через шість місяців суттєвих змін фракції викиду (ФВ) не виявлено в жодній клінічній групі. Це пояснюється тим, що вихідні значення ФВ у пацієнтів з ГХ не були порушеними, що зумовлено дизайном нашого дослідження, оскільки хворі з ознаками ХСН II та III ст. не включались у дослідження. У пацієнтів з ожирінням визначали збільшення товщини стінок ЛШ, що зберігало достовірність у порівнянні з іншими клінічними групами. У пацієнтів із ДМТ товщина стінок ЛШ не відрізнялася від масиву хворих з ідеальною масою тіла. Зміни стінок міокарда ЛШ у клінічних групах під впливом лікування відбувались, головним чином, за рахунок зменшення товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШПд) і меншою мірою – товщини задньої стінки міокарда в діастолу (ТЗСЛШд).

Певний інтерес викликає те, що в групі з ДМТ ступінь зменшення розмірів ЛШ, його об'ємних характеристик та товщини стінок під впливом шість місяців терапії змінювався найменше. Це свідчить про переважання процесів фіброзного ремоделювання міокарда в цій групі пацієнтів, що зумовлює недостатню ефективність антигіпертензивної терапії.

Цікавими для нас були результати аналізу відносної товщини стінок міокарда (ВТС). Найбільша ВТС була в групах з АО та ДМТ, перевищуючи нормативні показники та зберігаючи статистичну відмінність від групи хворих із НМТ. Це вказує на тенденцію до формування переважно концентричної перебудови міокарда в даних категорій пацієнтів. Достовірне зменшення ВТС визначалося лише після шести місяців лікування в пацієнтів із НМТ, що зумовлено, можливо, меншими фіброзними змінами міокарда в даного масиву хворих. Проведений аналіз індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) демонструє перевищення його нормативних значень у всіх хворих на ГХ. Найбільші значення ІММЛШ значились у групах пацієнтів із ДМТ та АО. Аналіз зміни ІММЛШ під впливом лікування продемонстрував зменшення даного показника через три місяці у хворих на ГХ та НМТ на 6,9 % ( $p = 0,011$ ) та АО на 9,9 % ( $p = 0,002$ ). Зміна ІММЛШ у пацієнтів з ДМТ – на 3,3 % суттєво не відрізнялася від вихідних значень. Після шести місяців терапії

ІММЛШ мав найвищі значення в пацієнтів із ДМТ та перевищував нормативні межі.

Характеристика ендотеліальної функції судин у обстежуваних групах пацієнтів наведена в табл. 2. При дослідженні змін діаметра ПА у гіпертоніків із різною масою тіла виявлено достовірне зниження ЕЗВД у всіх пацієнтів. Проте слід відмітити, що в пацієнтів із АО та ДМТ ці зміни були достовірно більшими у порівнянні з хворими нормостенічної конституції. ЕНВД у відповідь на нітрати була збереженою у всіх групах. Зміна швидкості кровотоку в ПА після проби з тимчасовою декомпресією до початку лікування істотно не різнилася між групами пацієнтів. Слід зауважити, що після проведеної 6-місячної комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії відбулося достовірне покращання показників, що характеризують ендотеліальну функцію судин у всіх групах спостереження. ЕЗВД нормалізувалась у пацієнтів із НМТ та АО. У пацієнтів із ДМТ, незважаючи на її покращання (в 1,5 раза), вона продовжувала залишатися зниженою.

У нашому дослідженні, при порівнянні впливу комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії ГХ у осіб із різною масою тіла, виявлено значну ефективність даної схеми у всіх групах пацієнтів. Проте можна відмітити, що в пацієнтів із ДМТ, динаміка регресу гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), нормалізація ремоделювання міокарда, а також зниження ЕЗВД під впливом лікування були меншими порівняно з групами пацієнтів із АО та НМТ. Зменшення ефективності в цій групі може бути наслідком підвищеного колагеноутворення та фіброзування міокарда, що розвивається при зниженні продукції оксиду азоту в ендотелії.

### Висновки

1. У групі хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням, а також у пацієнтів із дефіцитом маси тіла визначається схильність до розвитку переважно концентричної гіпертрофії лівого шлуночка.

2. У хворих на гіпертонічну хворобу та абдомінальним ожирінням більш виражена гіпертрофія міокарда. Проте динаміка змін структурно-геометричних характеристик міокарда під впливом комбінованої антигіпертензивної (лізиноприл, амлодипін) та гіполіпідемічної (аторвастатин) терапії найменша в пацієнтів із дефіцитом маси тіла.

3. Порушення вазодилатуючої функції у відповідь на компресію характерне для всіх хворих на гіпертонічну хворобу незалежно від маси тіла, однак більш виражене в пацієнтів із дефіцитом маси тіла та в осіб із супутнім абдомінальним ожирінням. Найменший ступінь нормалізації ендотелійзалежної вазодилатації під впливом комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії визначався в пацієнтів із дефіцитом маси тіла.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у порівнянні ефективності різних схем лікування у хворих на гіпертонічну хворобу з дефіцитом маси тіла з визначенням найбільш оптимальної терапії.

#### Література

1. Blood pressure and cholesterol control in hypertensive hypercholesterolemic patients: national health and nutrition examination / B.M. Egan, J. Li, S. Qanungo [et al.] // *Circulation*. – 2013. – № 128 (1). – P. 29-41.
2. Management of arterial hypertension in adults: 2013 guidelines of the French Society of Arterial Hyperten-

- sion / J. Blacher, J.M. Halimi, O. Hanon [et al.] // *Presse Med.* – 2013. – № 42 (5). – P. 819-825.
3. Rosolová H. Combined therapy of arterial hypertension / H. Rosolová // *Vnitr Lek.* – 2013. – № 59 (5). – P. 366-369.
4. The role of combination therapy in the management of hypertension in patients with chronic kidney disease / B. Januszko-Giergielewicz, M. Kubiak, L. Gromadziński [et al.] // *Przegl Lek.* – 2013. – № 70 (4). – P. 199-204.
5. Trends in the use of antihypertensive drugs in France from 2002 to 2012: FLAHS surveys / X. Girerd, O. Hanon, B. Pannier [et al.] // *Ann. Cardiol. Angeiol (Paris)*. – 2013. – № 62 (3). – P. 210-214.

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА

*В.К. Ташук, В.И. Денисюк, Г.И. Хребтий*

**Резюме.** В исследовании проведен анализ показателей структурного ремоделирования миокарда и эндотелиальной функции сосудов у лиц с гипертонической болезнью и различной массой тела после 3- и 6-месячной антигипертензивной (лизиноприл, амлодипин) и гиполипидемической (аторвастатин) терапии. Результаты исследования демонстрируют, что наименьшая динамика регресса гипертрофии миокарда левого желудочка и динамика улучшения эндотелиальной функции сосудов определяется у пациентов с дефицитом массы тела.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ожирение, дефицит массы тела, структурно-геометрическое ремоделирование левого желудочка, эндотелиальная дисфункция.

### PATHOGENETIC FEATURES OF HYPERTENSION TREATMENT IN PATIENTS WITH CONCOMITANT ABDOMINAL OBESITY AND UNDERWEIGHT

*V.K. Tashchuk, V.I. Denysiuk\*, H.I. Hrebtii*

**Abstract.** The study analyzed the performance of the structural remodeling of the myocardium and vascular endothelial function in patients with hypertension and varying body weight during the 3- and 6-month antihypertensive (lisinopril, amlodipine) and lipid-lowering (atorvastatin) therapy. Results of the study show that the smallest speaker regression of left ventricular hypertrophy and improvement of endothelial function of the vessels is determined in patients with deficiency of body weight.

**Key words:** hypertension, obesity, underweight, structural and geometric left ventricular remodeling, endothelial dysfunction.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
M.I. Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)\*

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 2 (70). – P. 105-108

Надійшла до редакції 10.02.2014 року