

РЕГРЕССИЯ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: **СЛЕДУЕТ ЛИ ДОБИВАТЬСЯ** **И КАК?**



заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней
д.мед.н., профессор, чл.-корр. НАМНУ, **Игнатенко Г.А.**



заведующий кафедрой терапии им. проф. А.И. Дядыка ФНМФО,
к.мед.н., доцент **Тарадин Г.Г.**



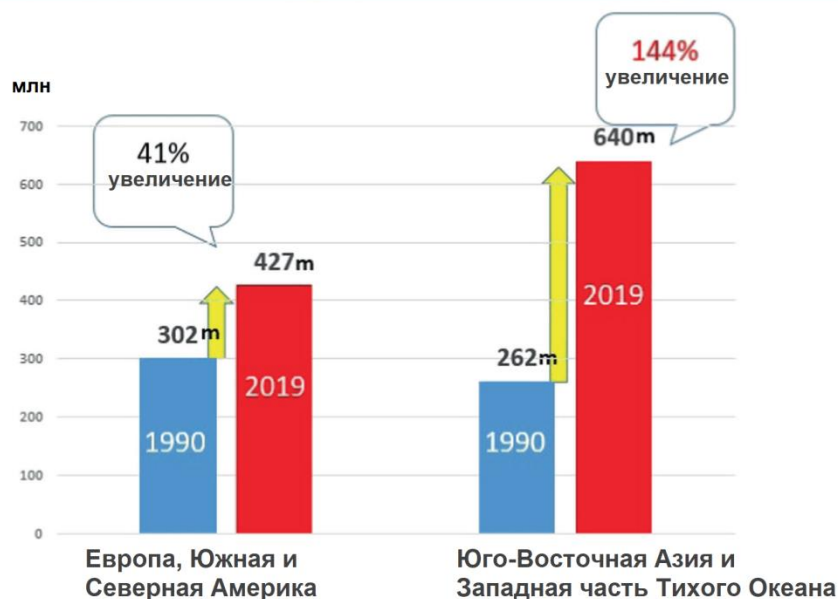
доцент кафедры терапии им. проф. А.И. Дядыка ФНМФО
к.мед.н., доцент **Ракитская И.В.**

**Доклад был представлен на секции «Кардиология» в рамках
VIII-го Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждает... болезнь»
25-26 ноября 2024*

Артериальная гипертензия: масштабы

- АГ является одним из основных модифицируемых факторов риска ССЗ и ведущей причиной высокой заболеваемости и смертности во всем мире. Распространённость АГ продолжает расти, достигнув 30% населения земного шара. Стандартизированная по возрасту распространённость АГ охватывает 2/3 населения среди лиц > 60 лет.
- Распространённость АГ в российской популяции остается на стабильно высоком уровне, составляя в последние годы > 40%.

Увеличение за 30 лет количества взрослых с АГ в странах Европы, Северной и Южной Америки и Юго-Восточной Азии/Западной части Тихого океана

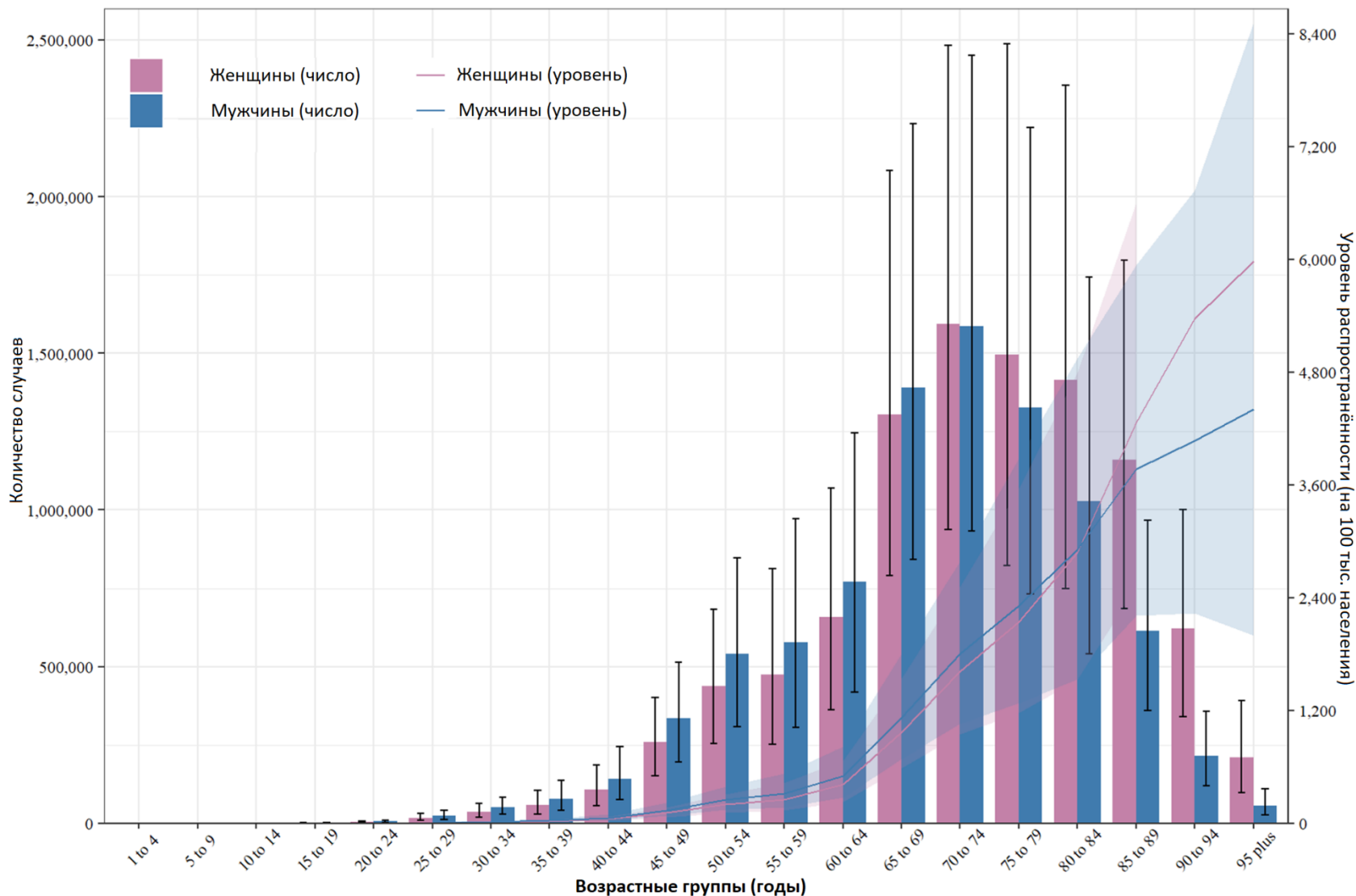


Kario K, et al. The WHO Global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy. *Hypertens Res.* **2024**;47(5):1099-1102.

Артериальная гипертензия и ГБС

- В ответ на длительное повышение АД развиваются нарушения структуры и функции ЛЖ, левого предсердия и интрамуральных сосудов, объединенных термином «гипертензивная болезнь сердца» (ГБС).
- Таким образом, ГБС представляет собой функциональные и структурные нарушения сердца, приводящие к диастолической дисфункции, развитию интестециального фиброза, систолической дисфункции и сердечной недостаточности у пациентов с АГ.
- В последние годы число осложнений, вызванных ГБС, неуклонно растёт, и в 2019 г. ГБС стала основной причиной 1,16 миллиона смертей во всем мире.

Распространенность ГС

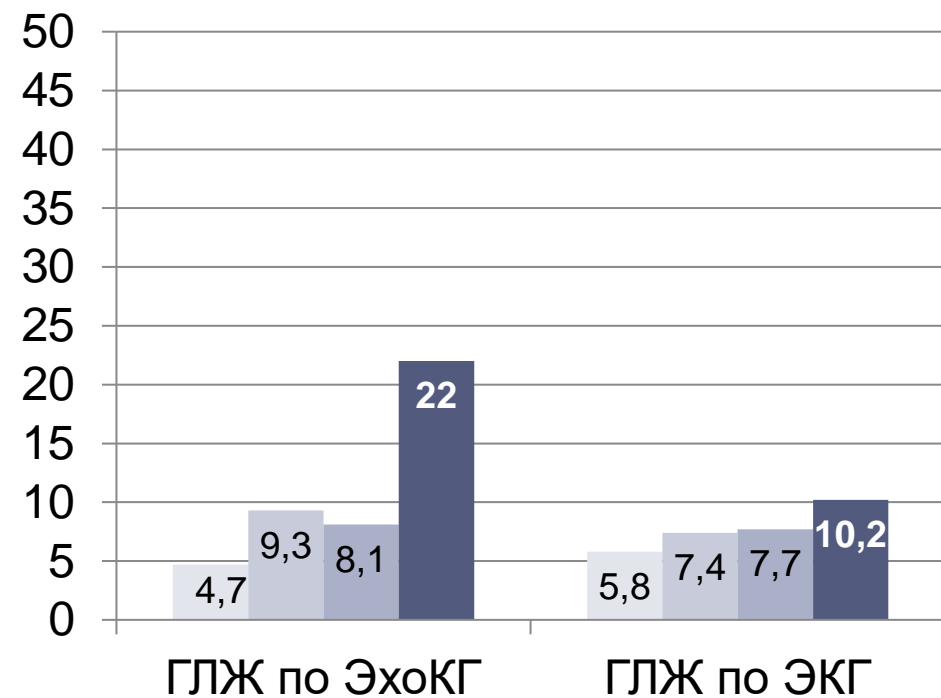


Gao G, et al. Impact of hypertensive heart disease, risk factors, and age-period-cohort models across 204 nations and regions from 1990 to 2019: a global perspective from the 2019 global burden of disease study. *Front Cardiovasc Med.* **2024** Jul 18;11:1417523.

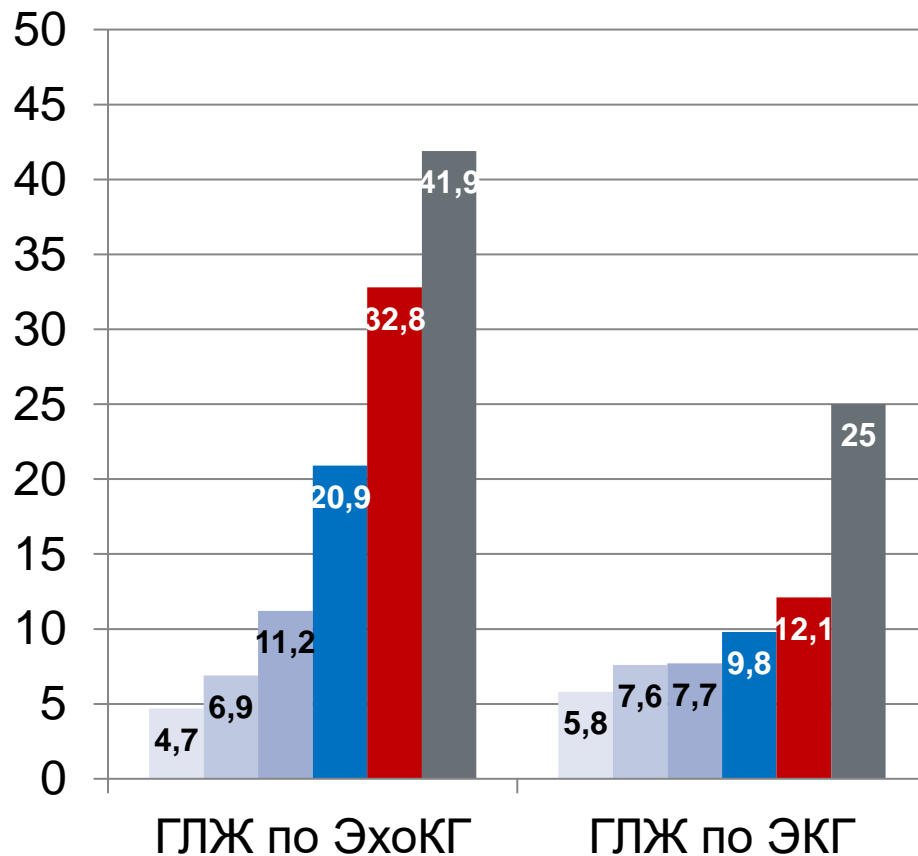
Распространённость ГЛЖ при АГ

Согласно American Heart Association/American College of Cardiology, 2017г. (в %)

Согласно критериям АГ European Society of Cardiology, 2018г. (в %)



норм. АД
 повыш. АД
 АГ 1 ст.
 АГ 2 ст.



оптим. АД
 норм. АД
 высок. норм. АД
 АГ 1 ст.
 АГ 2 ст.
 АГ 3 ст.

ГЛЖ и сердечно-сосудистый прогноз

ГЛЖ представляет собой не только мальадаптивный ответ на гемодинамические изменения, но и несёт существенные риски неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Структурные и функциональные изменения миокарда, протекающие бессимптомно на ранней стадии ГБС, со временем увеличивают риск СН, ФП, ИБС, ВСС, инсульта и смерти от всех причин.

В крупном исследовании 35 602 больных, которым выполнялась ЭхоКГ, Richard Milani, et al. обнаружили увеличение относительного риска смерти от всех причин у пациентов с концентрическим ремоделированием и ГЛЖ (RR 1,99; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,88-2,18; $p < 0,001$ и RR 2,13; 95% ДИ: 1,89-2,40; $p < 0,001$, соответственно). Наиболее высокий риск смерти отмечен у больных с концентрической ГЛЖ. Была также отмечена динамическая особенность прогноза в ответ на изменения геометрии ЛЖ при АГТ: изменение концентрического ремоделирования в паттерн нормальной геометрии ЛЖ ассоциировался с улучшением выживаемости – RR 0,64; 95% ДИ: 0,42-0,97 ($p = 0,03$).

Milani RV, et al. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol. **2006**;97(7):959-63.

ГЛЖ и сердечно-сосудистый прогноз

Left Ventricular Geometry and Survival in Patients With Normal Left Ventricular Ejection Fraction

Richard V. Milani, MD^{a,*}, Carl J. Lavie, MD^a, Mandeep R. Mehra, MD^b, Hector O. Ventura, MD^a, Joshua D. Kurtz^a, and Franz H. Messerli, MD^c

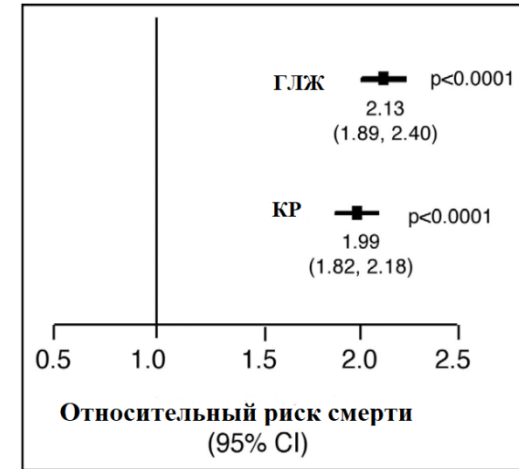
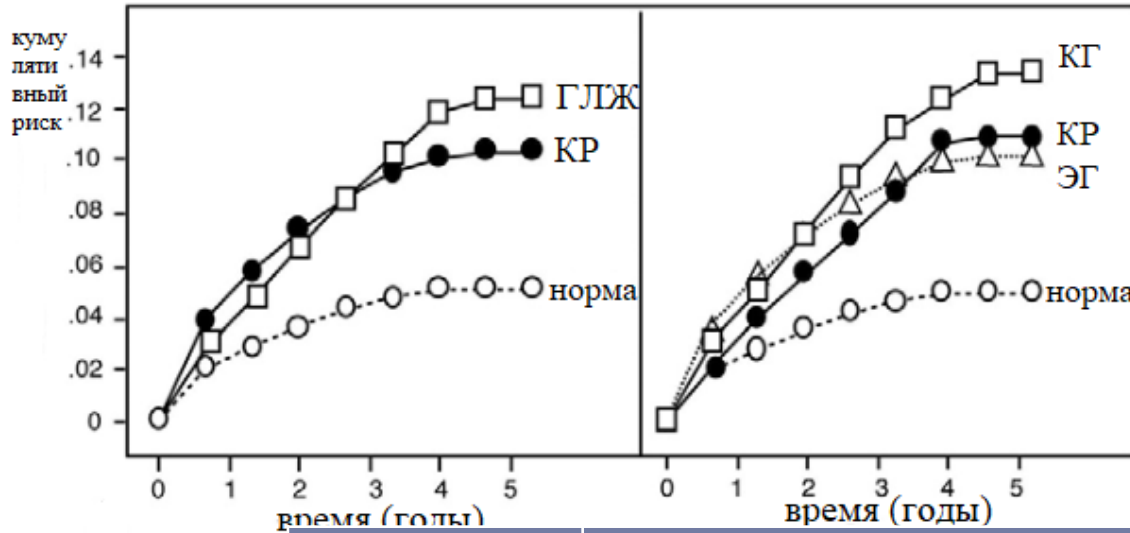


Рис. ↑. Коэффициенты ОР общей смертности у пациентов с концентрическим ремоделированием (КР) и ГЛЖ в сравнении с нормальной структурой сердца

	Структура сердца			
	норма	концентрическое ремоделирование (КР)	эксцентрическая гипертрофия (ЭГ)	концентрическая гипертрофия (КГ)
Возраст (годы)	56 ± 16	63 ± 14*	65 ± 14*†	65 ± 14*†
ИМТ (кг/м ²)	28,9 ± 6,6	29,5 ± 6,6*	30,0 ± 7,2 *§	30,2 ± 7,0*†
ФВ (%)	59,9 ± 4,3	60,8 ± 4,4*	58,4 ± 5,1*†	60,4 ± 5,3*†§
ФУ	0,37 ± 0,09	0,36 ± 0,09*	0,36 ± 0,09	0,36 ± 0,09
относительная толщина стенки	0,37 ± 0,04	0,51 ± 0,07*	0,38 ± 0,04*†	0,52 ± 0,08*†
ММЛЖ (гр)	148 ± 46	150 ± 48*	250 ± 55*†	260 ± 64*†
ИММЛЖ (г/м ²)	69 ± 23	66 ± 27*	128 ± 22*†	135 ± 28*†

Риск ВСС при ГЛЖ

Sudden Cardiac Death in Hypertensive Patients

Paolo Verdecchia, Fabio Angeli, Claudio Cavallini, Adolfo Aita, Dario Turturiello, Michelantonio De Fano, Gianpaolo Reboldi

Hypertension. 2019;73:1071-1078. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12684.

Заключение: у пациентов с АГ без выявленного сердечно-сосудистого заболевания, возраст, СД, ЭКГ-признаки ГЛЖ и амбулаторное пульсовое давление являются независимыми прогностическими маркерами ВСС в дальнейшем.

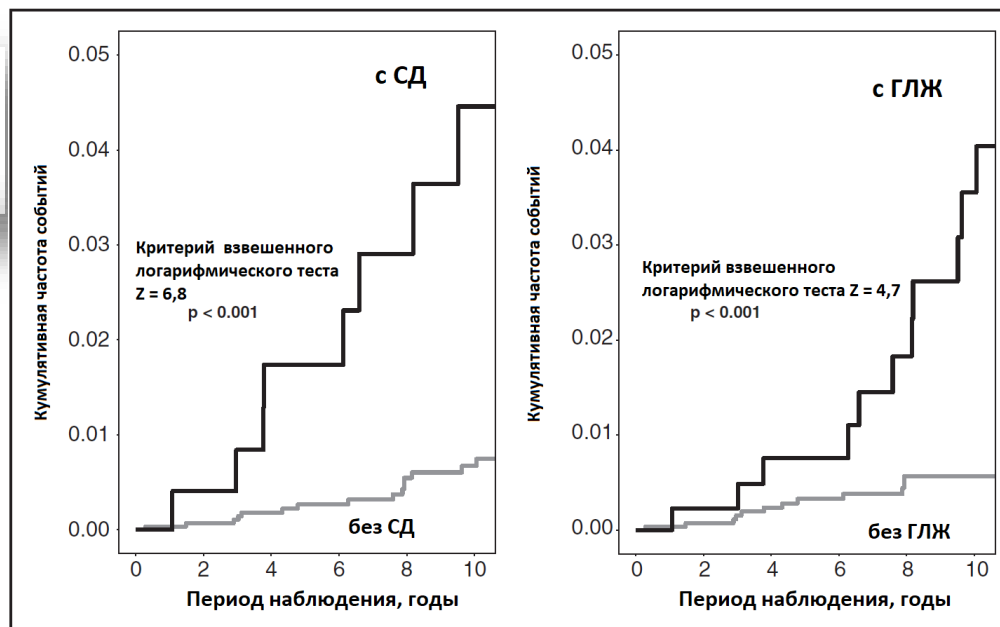


Рис ↑. Частота ВСС у пациентов с АГ, связанной с СД (слева) и ГЛЖ (справа)

Таблица. Многофакторный анализ выживаемости

	Сравнение	ОР	95% ДИ	Р значение
возраст	10 лет	2,26	1,53 – 3,34	< 0,0001
пол	муж. в сравнении с жен.	2,41	1,19–5,12	0,0187
СД	есть или нет	4,10	1,98–8,51	< 0,0001
24-часовой амбулаторный мониторинг АД	10 мм рт ст	1,35	1,02–1,78	0,0359
ГЛЖ при ЭКГ	есть или нет	2,99	1,46–5,99	0,0024

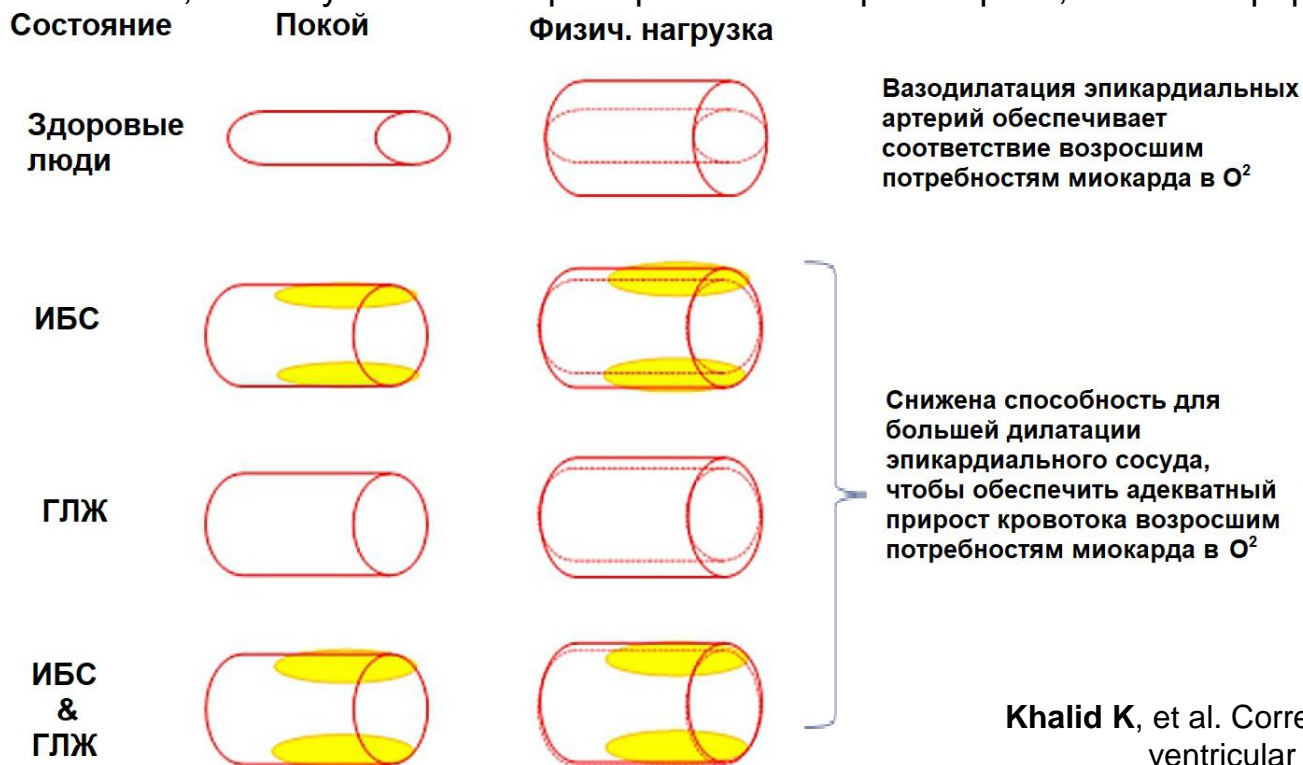
ИБС и ГЛЖ

При ГЛЖ существует целый ряд механизмов, приводящих к снижению поступления к миокарду кислорода: изменения в коронарных артериях, повышенная агрегация тромбоцитов, повышение вязкости и протромботических свойств крови.

Кроме того, у больных с ГЛЖ повышена потребность миокарда в кислороде.

ГЛЖ выступает как неинвазивный сенсор выраженности атеросклероза и ИБС, так как отражает поражение органов-мишеней при сопутствующих факторах риска, как АГ.

ГЛЖ рассматривается как воспалительное состояние низкой активности по данным экспериментальных и клинических исследований. Провоспалительное состояние, связанное с ГЛЖ, может увеличивать риск развития атеросклероза, ИБС и инфаркта миокарда.



Риск ИБС при ГЛЖ

Left ventricular hypertrophy contributes to Myocardial Ischemia in Non-obstructive Coronary Artery Disease (the MicroCAD study)

Ingeborg Eskerud ^{a,*,1}, Eva Gerds ^{a,b,1}, Terje H. Larsen ^{b,c,1}, Mai Tone Lønnebakken ^{a,b,1}

По данным Eskerud I, et al. (2019) ГЛЖ независимо ассоциировалась как с наличием, так и с обширностью миокардиальной ишемии (по данным стресс-ЭхоКГ) у пациентов со стабильной стенокардией и необструктивной ИБС. Полагают, что ГЛЖ приводит к ишемии миокарда посредством снижения капиллярной плотности, повышения давления наполнения ЛЖ и увеличения потребности миокарда в кислороде. АГ может затруднять перфузию при необструктивной ИБС за счёт нарушения вазомоторики, эндотелиальной дисфункции, атеросклеротического поражения, утолщенных и неподатливых сосудов с неэффективной ауторегуляцией.

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	β	p	β	p
ГЛЖ	0,19	0,034	0,23	0,010
Возраст (годы)	0,002	0,984	- 0,18	0,056
Гипертензия	0,20	0,021	0,25	0,005
Ожирение	- 0,16	0,069	- 0,18	0,044
Гиперхолестеринемия	0,18	0,039	0,24	0,006
Индекс коронарного кальция	0,09	0,329	0,12	0,233
Оценка вовлеченности сегмента	0,12	0,176	0,06	0,519
Женский пол	- 0,11	0,191		
Сахарный диабет	0,09	0,325		
Статус курения	- 0,09	0,335		

Таблица. Линейный регрессионный анализ ковариаций, связанных со степенью ишемии миокарда

ИМ при ГЛЖ

Left Ventricular Hypertrophy Is Associated With Increased Infarct Size and Decreased Myocardial Salvage in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention

Lars Nepper-Christensen, MD; Jacob Lønborg, MD, PhD, DMSc; Kiril Aleksov Ahtarovski, MD, PhD; Dan Eik Høfsten, MD, PhD; Kasper Kyhl, MD, PhD; Adam Ali Ghotbi, MD; Mikkel Malby Schoos, MD, PhD; Christoffer Göransson, MD; Litten Bertelsen, MD; Lars Køber, MD, PhD, DMSc; Steffen Helqvist, MD, DMSc; Frants Pedersen, MD, PhD; Kari Saünamaki, MD, DMSc; Erik Jørgensen, MD; Henning Kelbæk, MD, DMSc; Lene Holmvang, MD, DMSc; Niels Vejlstrup, MD, PhD; Thomas Engstrøm, MD, PhD, DMSc

ГЛЖ независимо связана с бóльшим размером ИМ, меньшей зоной уцелевшего миокарда, большей частотой микрососудистой обструкции, меньшими значениями ФВ ЛЖ и более высоким риском смертности от всех причин и уровнем неэффективности ЧКВ при STEMI.

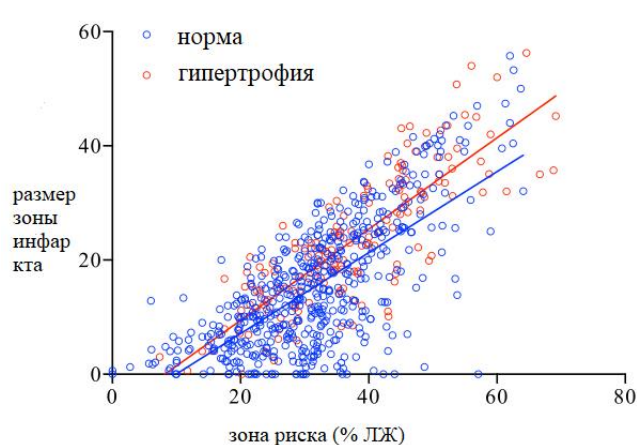


Рис.1. Размер острого ИМ (% от массы ЛЖ) в зависимости от площади миокарда, подверженной риску (% от массы ЛЖ). Линия для группы с ГЛЖ расположена значительно выше линии для группы без ГЛЖ ($P < 0,001$). В обеих группах размер ИМ коррелирует с зоной риска $r = 0,68$ и $0,49$, $P < 0,001$.

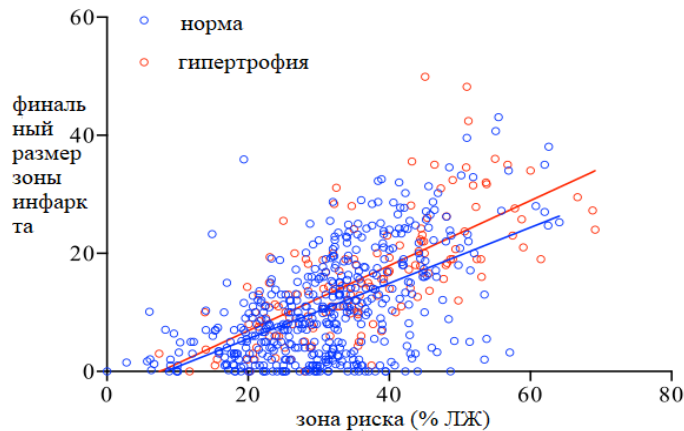


Рис.2. Окончательный размер ИМ (% от массы ЛЖ) в зависимости от площади миокарда, подверженной риску (% от массы ЛЖ). Линия для группы с ГЛЖ расположена значительно выше линии для группы без ГЛЖ ($P < 0,001$). В обеих группах размер ИМ коррелирует с зоной риска $r = 0,47$ и $0,31$, $P < 0,001$.

Обоснованность регрессии ГЛЖ при АГ (1)

Prognostic Implications of Baseline Electrocardiographic Features and Their Serial Changes in Subjects With Left Ventricular Hypertrophy

Daniel Levy, MD; Melinda Salomon, PhD; Ralph B. D'Agostino, PhD;
Albert J. Belanger, MS; William B. Kannel, MD, MPH

Background During the past half-century, the ECG has been used extensively for the diagnosis of left ventricular hypertrophy. Persons with ECG evidence of left ventricular hypertrophy are at increased risk for the development of cardiovascular disease.

Methods and Results Subjects from the Framingham Heart Study with ECG evidence of left ventricular hypertrophy were eligible for this investigation if they were free of cardiovascular disease and did not have complete bundle-branch block or Wolff-Parkinson-White syndrome. Logistic regression analyses of pooled biennial examinations were used to determine risk for cardiovascular disease as a function of baseline voltage (sum of R wave in aVL plus S wave in V₃) and repolarization and as a function of serial changes in these ECG features of hypertrophy. The eligible sample consisted of 274 men (mean age, 60 years) and 250 women (mean age, 64 years) who contributed 2660 person-examinations. During follow-up, there were 269 new cardiovascular events. Compared with subjects in the first quartile of voltage at baseline, the age-adjusted odds ratio for cardiovascular disease among subjects in the fourth quartile was 3.08 (95% confidence interval [CI], 1.87 to 5.07) in men and 3.29 (95% CI, 1.78 to 6.09) in women. Compared with a normal repolarization pattern, the presence of severe repolarization abnormalities was associated with an age-adjusted odds ratio of 5.84 (95% CI, 3.55 to 9.62) in men and 2.47 (95% CI, 1.38 to 4.42)

in women. Subjects with a serial decline in voltage were at lower risk for cardiovascular disease than were those with no serial change (men: odds ratio after adjusting for age and baseline voltage, 0.46; 95% CI, 0.26 to 0.84; women: odds ratio, 0.56; 95% CI, 0.30 to 1.04). In contrast, those with a serial increase in voltage were at greater risk for cardiovascular disease (men: odds ratio, 1.86; 95% CI, 1.14 to 3.03; women: odds ratio, 1.61; 95% CI, 0.91 to 2.84). Compared with those with no serial change, an improvement in repolarization was associated with a marginally significant reduction in cardiovascular risk in men (odds ratio after adjusting for age and baseline repolarization, 0.45; 95% CI, 0.20 to 1.01). Worsening of repolarization was associated with increased risk for cardiovascular disease in both sexes (men: odds ratio, 1.89; 95% CI, 1.05 to 3.40; women: odds ratio, 2.02; 95%

Закключение: результаты исследования предполагают, что регрессия ЭКГ-признаков ГЛЖ обеспечивают улучшение риска для сердечно-сосудистых заболеваний, в то время, как последовательное ухудшение ГЛЖ обеспечивает возросший риск.

Levy D, et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with LVH. *Circulation*. 1994;90(4):1786-93.

Обоснованность регрессии ГЛЖ при АГ (2)

Выполненные в начале 2000-х гг такие крупные исследования как MRFIT (**M**ultiple **R**isk-**F**actor **I**ntervention **T**rial), HOPE (**H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation) и LIFE (**L**osartan **I**ntervention **F**or **E**ndpoint) подтвердили способность регрессии ГЛЖ на фоне АГТ оказывать благоприятное влияние на сердечно-сосудистый прогноз.

Reduction of Cardiovascular Risk by Regression of Electrocardiographic Markers of Left Ventricular Hypertrophy by the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril

James Mathew, MD, FC

Regression of Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy by Losartan Compared With Atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) Study

Richard B. Devereux, MD

Independent Risk for Cardiovascular Disease Predicted by Modified Continuous Score Electrocardiographic Criteria for 6-year Incidence and Regression of Left Ventricular Hypertrophy Among Clinically Disease-Free Multiple

Ronald

Electrocardiographic tracking of left ventricular hypertrophy in hypertension: incidence and prognostic outcomes from the SPRINT trial

Zhuxin Zhang¹, Le Li¹, Zhenhao Zhang¹, Zhao Hu¹, Yulong Xiong¹, Likun Zhou¹ and Yan Yao^{1*}

Обоснованность регрессии ГЛЖ при АГ (3)

- В исследованиях показано, что ГЛЖ является модифицируемым ФР, связанным с систолическим АД, и что регресс ГЛЖ может уменьшить последующие сердечно-сосудистые осложнения и смертность.
- Однако, перед использованием ГЛЖ в качестве надёжной терапевтической цели, необходимо ответить на несколько важных вопросов, прежде всего потому, что важнейшие механические связи между лечением АГ, регрессом ГЛЖ и снижением сердечно-сосудистых осложнений изучены недостаточно.
- Учитывая эти соображения, по мнению Jeremy Brooks et al., улучшение ГЛЖ еще нельзя считать надежным показателем исхода для использования в контексте АГ. По всей видимости ГЛЖ является биомаркером, отражающим влияние длительной неконтролируемой АГ на орган-мишень сердце, в дополнение к поражениям почек, головного мозга и органов зрения.
- ГЛЖ, вероятно, является лучшим примером повреждения органов-мишеней, которое коррелирует с риском ССЗ. Более того, ГЛЖ лучше поддается диагностике, количественной оценке и динамическому мониторингу.

Brooks JE, et al. Is left ventricular hypertrophy a valid therapeutic target? *Curr Hypertens Rep.* **2019**;21(6):47.

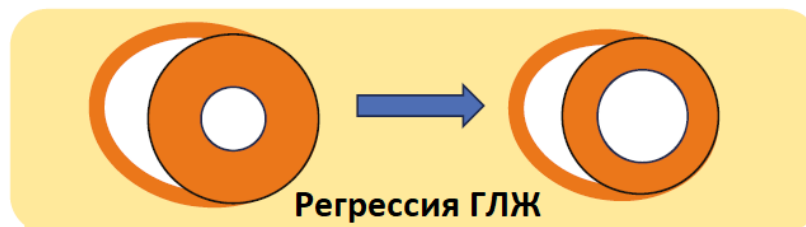
Основные методы регрессии ГЛЖ

Антигипертензивные препараты

ИАПФ
БРА
БКК
Диуретики
АМКР
Бета-блокаторы

Перспективные препараты

АРНИ
ИНГЛТ-2



Модификация
стиля жизни

Снижение массы тела
Физическая активность
Уменьшение
употребления натрия

Интервенционные
методики

Бариатрические операции
Денервация поч. артерий
Имплантация АК
Ресинхронизирующая
терапия

Регрессия ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии

- В многочисленных исследованиях показана возможность регрессии ГЛЖ и нормализации геометрии ЛЖ у больных с АГ на фоне антигипертензивной терапии.
- Достичь регрессии ГЛЖ, как и оптимальных значений АД, более вероятно на ранних сроках АГ и гипертрофии, однако при длительном существовании АГ ГЛЖ становится фактически необратимой вследствие прогрессирующего фиброзного ремоделирования миокарда. Результаты исследований единодушно подчеркивают важность как раннего выявления, так и своевременного лечения АГ.

Регрессии ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии

Наиболее эффективными препаратами, на фоне которых наблюдается регрессия ГЛЖ и нормализация геометрии ЛЖ у больных с АГ, являются:

1. Блокаторы РААС

- Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)
- Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)
- Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР)
- Ангиотензина рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ)

2. Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

3. β -адреноблокаторы (β -АБ)

4. Диуретики

5. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГЛТ-2)

Эффективность различных препаратов в регрессии ГЛЖ

Фармакологическая группа	Регрессия гипертрофии левого желудочка, %			Доля больных с положительным эффектом, %
	≤ 3 мес	6-8 мес	≥12 мес	
ИАПФ	4-12	1-12	10-26	36-46
БРА	2-11	12-20	9-22	21-47
АРНИ	8-12	15	26-27	52-58
β-АБ	0-4	0-7	6-10	30
БКК	10-14	2-18	3-14	40-60
АМКР	10-16	10-20	8-18	40
ИНГЛТ-2	н/д	4	5-9	н/д
Диуретики гидрохлортиазид	н/д	7	н/д	н/д
Диуретики СНП	н/д	15	н/д	н/д

Сокращения: ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АРНИ – ангиотензина рецепторов и неприлизина ингибиторы, β-АБ – β-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ИНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, СНП – хлорталидон, индапамид, калийсберегающий диуретик/гидрохлортиазид, н/д – нет данных.

Bourdillon MT, Vasan RS. A contemporary approach to hypertensive cardiomyopathy: reversing left ventricular hypertrophy. Curr Hypertens Rep. 2020;22(10):85.

Заключение

- ГЛЖ при АГ является хорошо диагностируемым проявлением поражения органов-мишеней с доказанной предсказательной ценностью в отношении неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза.
- Лечебные подходы должны основываться на комплексном понимании природы и интегрированности ГЛЖ, а не на исключительно механистическом понимании связи «АГ-гипертрофия».
- Лучшим аргументом правомочности такой концепции является отмеченная эффективность не столько препаратов, понижающих АД, сколько фармакологических средств с плеiotропией, оказывающих кроме антигипертензивного влияния, прямое ремоделирующее влияние на миокард ЛЖ.

A photograph of a park in autumn. In the foreground, a paved walkway leads towards a wooden bench. A black street lamp with two white globe lights stands next to the bench. The background is filled with trees, some with yellow and orange leaves, and others that are bare. The sky is overcast and grey. The overall mood is quiet and serene.

Благодарю за внимание!