

ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И КАЛЬЦИНОЗОМ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Е.В. Юзвизи́на

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Хмельницкий, Украина

Представлены результаты исследования по выявлению предикторов прогрессирования миокардиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью с кальцинозом клапанов сердца с помощью проведения регрессионного анализа. С этой целью обследовано 245 пациентов; наиболее информативными предикторами прогрессирования миокардиальной дисфункции оказались наличие сочетанного поражения клапанов, тяжесть аортального стеноза и скорость его прогрессирования.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, кальциноз клапанов сердца, прогрессирование миокардиальной дисфункции, предикторы

THE PREDICTORS OF PROGRESSION OF MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND HEART VALVE CALCIFICATION

E. V. Yuzvyshyna

Ukraine, National Pirogov Memorial Medical University

The article presents the results of a study to identify predictors of progression of myocardial dysfunction in patients with essential hypertension (EH) and calcification of the heart valves (CCS) using regression analysis, with this purpose examined 245 patients. In patients with essential hypertension and HVC as the most informative predictors of progression of myocardial dysfunction were presents of combined valvular damage, severity of aortic stenosis and its progression in dynamics.

Key words: hypertension, heart valve calcification and progression of myocardial dysfunction, predictors

На протяжении последних 25—30 лет сердечно-сосудистые заболевания остаются актуальнейшей медико-социальной проблемой и по-прежнему доминируют в структуре заболеваемости и причин смертности в популяции пациентов старшего возраста. У больных пожилого и старческого возраста дегенеративный кальциноз клапанов сердца (ККС) занимает третье место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний после ишемической болезни сердца и гипертонической болезни (ГБ) [1]. Такие факторы, как возраст, пол, курение, наличие ГБ, ожирение, нарушение толерантности к углеводам, повышение уровня общего холестерина и снижение уровня липопротеинов высокой плотности, относят к традиционным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. По данным Cardiovascular Health Study (1997), ККС также ассоциируется с повышением риска развития инфаркта миокарда [2]. В исследовании Н. Chandra и соавт. [3] пациенты, обратившиеся в больницу по поводу боли в грудной клетке, имели больший риск сердечно-сосудистых событий и худший прогноз выживания при наличии ККС; при мультивариантном анализе независимыми предикторами неблагоприятного прогноза оказались также возраст, наличие ишемической болезни сердца и более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) [3]. В. Carabello [4] предложил считать ККС «окном в коронарные артерии». Для больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) характерен неблагоприятный прогноз [5]. Известно, что после появления клинических признаков ХСН в течение 5 лет умирают до 60 % больных [6]. Не определены предикторы прогрессирования миокардиальной дисфункции у больных ГБ с наличием ККС, очевидной является необходимость оптимизации ведения таких больных на амбулаторно-поликлиническом этапе на основании раннего выявления критериев неблагоприятного течения заболевания и своевременного назначения соответствующей медикаментозной терапии.

В связи с этим целью настоящего исследования стало определение предикторов прогрессирования систолической миокардиальной дисфункции у больных ГБ и ККС на основании показателей регрессионного анализа.

Материал и методы

Исследование проведено в группе больных ГБ и ККС (245 пациентов, средний возраст $71,3 \pm 0,5$ года), которые получали лечение и наблюдались в Хмельницкой городской больнице и на кафедре терапии с курсом общей практики (семейной медицины) факультета последипломного образования (г. Хмельницкий) Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова в период 2005—2012 гг. Критериями включения пациентов в исследование были ГБ II—III стадии; ККС — аортального клапана (АК) и/или кольца митрального клапана (КМК), верифицированный с помощью эхоэлектрокардиографии (ЭхоКГ) [7]; отсутствие противопоказаний к приему β -адреноблокаторов (БАБ), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, сартанов, блокаторов кальциевых каналов и статинов. Пациентов не включали в исследование при ГБ I стадии и симптоматической артериальной гипертензии; наличии в анамнезе сведений о перенесенной острой ревматической лихорадке или хронической ревматической болезни сердца; врожденных пороках клапанов сердца; наличии критического (тяжелого) аортального стеноза (площадь аортального отверстия, по данным ЭхоКГ, менее 1 см^2 и максимальный градиент давления на АК более 50 мм рт. ст.) или тяжелой митральной либо аортальной недостаточности, т. е. с абсолютными показаниями к хирургической коррекции (ESC, 2007); острым инфаркте миокарда, инсульте или транзиторной ишемической атаке давностью менее 6 мес; ХСН IIБ—III стадии; нарушении сердечного ритма и проводимости (частой экстрасистолии; пароксизмальной тахикардии; постоянной или ча-

Таблица 1. *Параметры расчета суммарного показателя динамики состояния пациентов на протяжении трех лет лечения*

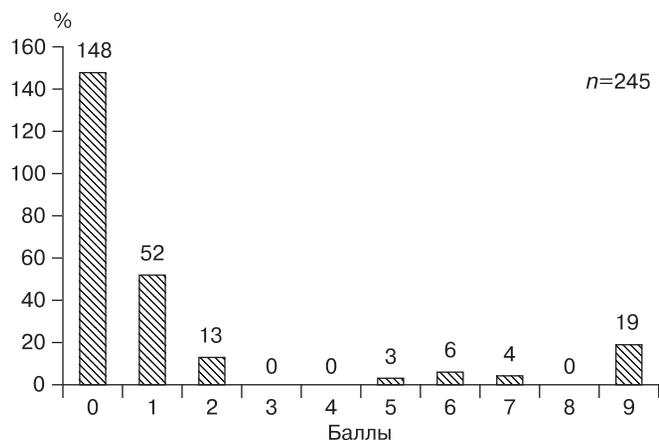
Показатель	Число баллов
Уменьшение ФК ХСН (хотя бы на 1 ФК)	0
Отсутствие динамики ФК ХСН	1
Увеличение ФК ХСН	3
Увеличение дистанции при выполнении пробы с 6-минутной ходьбой (> 10% по сравнению с исходной величиной)	0
Отсутствие существенного прироста дистанции при выполнении пробы с 6-минутной ходьбой (< 10% по сравнению с исходной величиной)	1
Уменьшение дистанции при выполнении пробы с 6-минутной ходьбой	3
Повышение или отсутствие динамики показателя ФВ (по сравнению с исходной величиной)	0
Снижение фракции выброса на протяжении трех лет лечения	3

сто рецидивирующей форме фибрилляции/трепетания предсердий, синдроме слабости синусового узла, атриоventрикулярной блокаде II—III степени); дисфункции щитовидной железы; сахарном диабете 1-го типа; онкологических и хронических инфекционных болезнях; хронической болезни почек негипертензивной этиологии и почечной недостаточности; выраженной патологии опорно-двигательного аппарата, из-за которой невозможно выполнить тест с 6-минутной ходьбой.

Все пациенты с поражением АК имели признаки стенозирования клапана. Диагноз стеноза АК и оценку его тяжести устанавливали на основании Европейских рекомендаций по диагностике и лечению клапанных пороков сердца (I степень — пиковая скорость транс-аортального потока 2—3 м/с, II степень — 3—4 м/с) с помощью ультразвукового диагностического комплекса ULTIMA PA (Украина).

В начале исследования, а также каждый год наблюдения у всех пациентов проводили комплексное обследование: ЭхоКГ в М- и В-режимах по стандартной методике с использованием доплеровского режима [8], рутинную электрокардиографию в 12 отведениях, лабораторные исследования (общеклинические и биохимические). После достижения больными эволюционного состояния, стабилизации показателей гемодинамики у всех обследованных в начале исследования, а также каждый год лечения проводили тест с 6-минутной ходьбой по стандартной методике [9]. Период наблюдения составил 36 мес.

Все больные получали лечение, которое соответствует существующим стандартам Европейского кардиологического общества и Украинской ассоциации кардиологов [10, 11]. Использовали лекарственные средства, которые влияют на ренин-ангиотензиновую систему: рамиприл (рамизес; ОАО «ФАРМАК», Украина в целевой дозе 10 мг/сут или кандесартан (касарк; корпорация «Артериум» ОАО Киевмедпрепарат, Украина) в целевой дозе 32 мг/сут), БАБ: бисопролол (бисопрол; ОАО «ФАРМАК», Украина) в целевой дозе 10 мг/сут или карведилол (корвазан; корпорация «Артериум» ОАО Киевмедпрепарат, Украина) в целевой дозе 50 мг/сут), диуретики: торасемид (торсид; ОАО «ФАРМАК», Украина), спиронолактон (верошпирон; «Gedeon Richter», Венгрия), а также другие лекарственные средства: антагонист кальция амлодипин (аладин; ОАО



Распределение суммарного показателя динамики состояния больных.

«ФАРМАК», Украина), сердечный гликозид дигоксин (дигоксин; «Здоровье», Украина), которые назначали по клиническим показаниям. Все пациенты также получали гиполипидемическую терапию в следующих вариантах: 1-й вариант: аторвастатин (аторвакор; ОАО «ФАРМАК», Украина) в дозе 10 мг/сут без коррекции дозы; 2-й вариант: аторвастатин (аторвакор) в дозе 10 мг/сут + полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 (витрум кардио омега-3; «Unipharm, Inc.», США) в дозе 1 г/сут без коррекции дозы; 3-й вариант: стартовая доза аторвастатина (аторвакор) 10 мг/сут с коррекцией дозы по уровню липопротеинов низкой плотности; целевой уровень менее 2 ммоль/л; 4-й вариант: аторвастатин (аторвакор) в дозе 40 мг/сут без коррекции дозы в последующем. Выбор варианта гиполипидемической терапии проводили случайным методом.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного продукта Statistica for Windows. Release v. 6.0. Вид распределения определяли по критерию Лиллиефорса и Шапиро—Уилка. Если распределение признака отличалось от нормального, для его описания использовали медиану и межквартильный размах. Прединдикторы, которые влияют на прогрессирование систолической миокардиальной дисфункции у пациентов, определяли с помощью множественной пошаговой регрессии [12].

Результаты и обсуждение

В качестве исходного параметра был использован суммарный показатель, который отражал субъективную и объективную оценку динамики состояния больных в баллах на протяжении трех лет лечения. Расчет суммарного показателя проводили отдельно для каждого конкретного случая с учетом клинических данных, приведенных в табл. 1. Для определения суммарного показателя оценки динамики больных использовали 3 основных параметра: динамику функционального класса (ФК) ХСН (0, 1 и 3 балла); динамику толерантности к физической нагрузке по данным пробы с 6-минутной ходьбой (0, 1 и 3 балла) и динамику величины фракции выброса на протяжении трех лет лечения (0 и 3 балла). При этом, учитывая, что запланированный анализ был направлен в первую очередь на выявление пациентов с признаками резистентности к стандартной терапии ХСН на протяжении трех лет лечения, максимальное количество баллов присваивали именно при наличии негативной динамики показателей.

Анализ расчета суммарного показателя выявил, что его величина колебалась от 0 до 9 баллов и в среднем составила $1,4 \pm 0,5$ балла (медиана 1, межквартильный размах 0 и 2; см. рисунок). Последнее убеждало в том, что у

Таблица 2. Характеристика независимых клинико-инструментальных показателей, ассоциированных с прогрессированием миокардиальной дисфункции

Показатель	BETA	p
Сочетанное поражение клапанов + АС II степени	0,814	0,00001
Блокада левой ножки пучка Гиса ($QRS \geq 160$ мс)	0,241	0,017
Кальциноз АК III степени	0,442	0,001
Индекс массы миокарда ЛЖ > 165 г/м ²	0,192	0,028
СРБ $> 6,3$ мг/л	0,387	0,008
ФИ $< 1,1$ усл. ед.	0,622	0,0002
Отсутствие в лечении БАБ либо их использование в наполовину меньшей, чем целевая, дозе	0,514	0,0004
Использование аторвастатина в дозе 10 мг/сут	0,487	0,0009
Уменьшение величины ФИ на протяжении 1-го года лечения ($> 5\%$ от исходной величины)	0,838	$< 0,00001$
Трансформация нарушения релаксации в псевдонормальный или рестриктивный тип диастолической дисфункции миокарда на протяжении 1-го или 2-го года лечения	0,627	0,0001
Увеличение градиента давления на АК на 6 мм рт. ст. и более на протяжении 1-го года лечения	0,659	0,0001

Примечание. Эффективность проведенного анализа: $R^2 = 0,65$; $F(5,98) = 35,76$; $p < 0,0000$; std. error of estimate = 0,652.

большинства обследованных больных наблюдали положительную динамику субъективного и объективного состояния и уменьшение признаков ХСН. При проведении регрессионного анализа было включено 245 больных ГБ с ККС и было оценено 158 исходных клинико-инструментальных и биохимических показателей, 21 показатель, характеризующий базовую терапию, и 39 показателей, характеризующих динамику состояния больных на протяжении 1-го или 2-го года лечения. Безусловно, показатели, вошедшие в критерии формирования суммарного показателя динамики состояния пациентов, в анализ независимых факторов не вовлекались. Для количественных ассоциированных факторов были определены критические величины, которые рассчитывали по формуле М.Ю. Антомонова [13].

Результаты проведенного анализа (табл. 2) свидетельствовали о том, что в качестве независимых факторов, ассоциированных с прогрессированием миокардиальной дисфункции у больных ГБ с ККС, выступили следующие показатели, определяемые при исходном обследовании: наличие кальциноза АК и КМК + наличие аортального стеноза (АС) II степени (ESC, 2007) по данным ЭхоКГ ($BETA = 0,814$; $p = 0,00001$); наличие блокады левой ножки пучка Гиса при $QRS \geq 160$ мс по данным ЭКГ ($BETA = 0,241$; $p = 0,017$); наличие кальциноза АК III степени (массивное поражение двух створок или включение кальцинозов на всех трех створках, регистрируемое при ЭхоКГ в парастернальной позиции по короткой оси левого желудочка (ЛЖ) [3] ($BETA = 0,442$; $p = 0,001$); величина индекса массы миокарда ЛЖ более 165 г/м² по данным ЭхоКГ рассчитана по формуле Penn Convention ($BETA = 0,192$; $p = 0,028$); уровень СРБ в плазме крови более $6,3$ мг/л ($BETA = 0,387$; $p = 0,008$); величина функционального индекса (ФИ) менее $1,1$ усл. ед., рассчитанная по данным ЭхоКГ как отношение фракции укорочения переднезаднего размера ЛЖ к градиенту давления на АК [14] ($BETA = 0,622$; $p = 0,0002$).

Обращал на себя внимание тот факт, что наиболее информативными исходными показателями, ассоциированными с прогрессированием миокардиальной дисфункции и развитием толерантности к стандартной терапии ХСН, были 3 параметра ЭхоКГ, характеризовавшие структурно-функциональное состояние клапанного аппарата АК и функциональную способность ЛЖ —

кальциноз АК и КМК + АС II степени; кальциноз АК III степени и ФИ менее $1,1$ усл. ед. Менее значимыми предикторами резистентности к стандартной терапии оказались уровень СРБ как признак системного воспаления и наличие гипертрофии ЛЖ. Из показателей, отражающих характер терапии, в качестве предикторов прогрессирования миокардиальной дисфункции выступили 2 основных параметра: особенности использования БАБ (отсутствие по разным причинам в лечении БАБ) или их использование в наполовину меньшей, чем целевая, дозе ($BETA = 0,514$; $p = 0,0004$) и особенности приема аторвастатина — использование в минимальной дозе 10 мг/сут ($BETA = 0,487$; $p = 0,0009$). Более детальный анализ характера антигипертензивной терапии свидетельствовал о том, что из 32 больных 8 (25%), у которых суммарный показатель динамики состояния на протяжении трех лет лечения был больше, чем 2 балла (см. рисунок), не получали БАБ вследствие развития у них выраженной брадикардии на фоне стартового приема этих препаратов, а 24 (75%) из 32 больных получали БАБ в низких дозах, не превышающих половину рекомендованной целевой дозы препаратов (карведилол в дозе $12,5$ — $18,75$ мг/сут и бисопролол в дозе $2,5$ — $3,75$ мг/сут). Причинами невозможности достижения целевой дозы БАБ у 17 (53,1%) служили развитие брадикардии (частота сердечных сокращений в состоянии покоя 46 — 58 в минуту); у 4 (12,5%) — развитие артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление в пределах 110 — 90 мм рт. ст.) и у 3 (9,4%) — появление субъективного ощущения усиления одышки и слабости, не связанной с артериальной гипотензией и брадикардией. Следует отметить, что у всех пациентов, которым было невозможно назначить или достичь целевых доз БАБ (кроме, конечно, пациентов, у которых на фоне использования БАБ появилась артериальная гипотензия), использовали высокие (максимальные) дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/сартанов + тораемид + спиронолактон. Некоторым из этих пациентов (6 из 32) в качестве дополнительного препарата был назначен дигоксин.

В свою очередь анализ характера гиполипидемической терапии пациентов, у которых суммарный показатель динамики состояния на протяжении трех лет лечения был больше, чем 2 балла (см. рисунок), свиде-

тествовал о том, что только 8 (25%) больных получали аторвакор в дозе более 10 мг/сут: 5 пациентов получали 3-й вариант гиполипидемической терапии (средняя доза аторвакора у них составила $26 \pm 1,8$ мг/сут) и 3 больных — 4-й вариант (аторвакор в дозе 40 мг/сут). Соответственно 24 (75%) пациента получали 1-й и 2-й варианты гиполипидемической терапии, которые предусматривали прием аторвакора в дозе 10 мг/сут. Таким образом, проведенный анализ показал, что отсутствие приема БАБ или назначение этих препаратов в малых дозах (значительно меньших, чем рекомендованные целевые), прием аторвакора в малых дозах, не превышающих 10 мг/сут, могут быть предикторами развития прогрессирования миокардиальной дисфункции у больных ГБ с ККС. Дальнейший анализ полученных данных (см. табл. 2) свидетельствовал о том, что наиболее информативными показателями, ассоциированными с прогрессированием миокардиальной дисфункции и характеризующими динамику состояния пациентов, были уменьшение величины ФИ на протяжении 1-го года лечения более чем на 5% от исходной величины ($BETA = 0,838$; $p < 0,00001$); трансформация нарушения релаксации в псевдонормальный либо рестриктивный тип диастолической дисфункции миокарда на протяжении 1-го или 2-го года лечения ($BETA = 0,627$; $p = 0,0001$); увеличение градиента давления на АК на 6 мм рт. ст. и более на протяжении 1-го года лечения ($BETA = 0,659$; $p = 0,0001$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что одним из механизмов прогрессирования миокардиальной дисфункции у больных ГБ и ККС может быть прогрессирование поражения АК, характеризующееся прежде всего увеличением градиента давления на АК и уменьшением ФИ. Полученные в ходе исследования данные отражают прогноз у пациентов с ГБ и ККС и позволяют более индивидуально подходить к их ведению в зависимости от наличия сочетанного поражения клапанов, тяжести АС и скорости его прогрессирования. Установленные в ходе исследования предикторы прогрессирования систолической дисфункции у больных ГБ с ККС представлены преимущественно показателями структурно-функционального состояния сердца,

свидетельствующими о степени его ремоделирования, и клапанного аппарата и в меньшей мере — системным воспалением. Полученные данные могут быть приняты во внимание для усовершенствования подходов к диспансеризации этой категории больных.

Выводы

1. У больных гипертонической болезнью с кальцинозом клапанов сердца наиболее информативными показателями, ассоциированными с прогрессированием систолической миокардиальной дисфункции, на этапе исходного обследования были 3 эхоэлектрокардиографических параметра, характеризующих структурно-функциональное состояние клапанного аппарата аортального клапана и функциональную способность левого желудочка — сочетанный кальциноз аортального клапана и кольца митрального клапана + аортальный стеноз II степени; кальциноз аортального клапана III степени и функциональный индекс менее 1,1 усл. ед.; дополнительные предикторы — уровень С-реактивного белка в плазме крови более 6,3 мг/л, блокада левой ножки пучка Гиса ($QRS \geq 160$ мс), величина индекса массы миокарда левого желудочка более 165 г/м².

2. При наблюдении в динамике наиболее информативными показателями, ассоциированными с прогрессированием миокардиальной дисфункции, у больных гипертонической болезнью с кальцинозом клапанов сердца оказались уменьшение величины функционального индекса на протяжении 1-го года лечения (более 5% от исходной величины); увеличение градиента давления на аортальный клапан на 6 мм рт. ст. и более на протяжении 1-го года лечения; трансформация нарушения релаксации в псевдонормальный или рестриктивный тип диастолической дисфункции миокарда на протяжении 1-го или 2-го года лечения.

3. Из показателей, отражающих характер антигипертензивной терапии, в качестве предикторов прогрессирования миокардиальной дисфункции выступили отсутствие в лечении β -адреноблокаторов либо их использование в меньшей, чем целевая, дозе и прием аторвастатина в минимальной дозе (10 мг/сут).

Сведения об авторе:

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Хмельницкий, Украина

Юзвизина Елена Владимировна — канд. мед. наук, доц. каф. терапии с курсом общей практики (семейной медицины) фак-та последипломного образования; e-mail: o.juzvishina@ukr.net

ЛИТЕРАТУРА

1. Андропова О.В., Полубенцева Е.И., Анохин В.Н. Факторы, способствующие развитию дегенеративного аортального клапанного стеноза. Клиническая медицина. 2005; 6: 51—4.
2. Otto C.M., Lind B.K., Kitzman D.W. et al. The Cardiovascular health study. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N. Engl. J. Med. 1999; 341 (3): 142—7.
3. Chandra H.R., Goldstein J.A., Choudhary N. et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43: 169—75.
4. Carabello B.A. Aortic sclerosis — a window to the coronary arteries? N. Engl. J. Med. 1999; 341 (3): 193—5.
5. Levy W.C., Mozaffarian D., Linker D.T. et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. Circulation. 2006; 113 (11): 1424—33.
6. Stewart S., Macintyre K., Hole D.J. et al. More “malignant” than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. Eur. J. Heart Fail. 2001; 3 (3): 315—22.
7. Актуальные аспекты ведения пациентов с аортальными пороками сердца в рекомендациях Европейского общества кардиологов. Внутренняя медицина. 2007; 2: 80—92.
8. Денисюк В.И., Иванов В.П. Клиническая фоно- и эхокардиография: Практическое руководство. Винница; 2001.
9. Lipkin D.P., Scriven A.J., Crake T., Poole-Wilson P.A. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 1986; 292 (6521): 653—5.
10. Коваленко В.Н., Лутай М.И., ред. Сердечно-сосудистые заболевания: Рекомендации по диагностике, профилактике и лечению. Киев; 2011.
11. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) Eur. J. Heart Fail. 2008; 10 (10): 933—89.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М/С 2006.
13. Антомонов М.Ю. Расчет пороговых (критических) уровней действующих учетных факторов для различного типа данных, полученных в гигиенических исследованиях. Гигиена населенных пунктов. 2004; 43: 573—9.
14. Андропова О.В., Анохин В.Н. Прогнозирование течения дегенеративного аортального стеноза. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2005; 8 (47): 17—20.

Поступила 11.02.13