

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ 75 ЛЕТ И СТАРШЕ С ПОМОЩЬЮ МНП-ВОЗРАСТНОЙ МОДЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ (НЕВА-75)

Ситникова М.Ю. *, Леявина Т.А., Шляхто Е.В., Дорофейков В.В.

Федеральное государственное учреждение “Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова” Росмедтехнологий, Санкт-Петербург

Резюме

Работа предпринята с целью оценки прогностической значимости маркеров тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных старше 74 лет и оптимизации стратификации риска летального исхода от всех причин.

Выполнено проспективное исследование 104 пациентов старше 75 лет с ХСН, наблюдавшихся после выписки из стационара в течение 2,5 лет, с оценкой влияния 150 показателей клинично-инструментально-лабораторного статуса на выживаемость.

Выживаемость за 2,5 г составила 30%. Выделены основные факторы риска неблагоприятного исхода заболевания (возраст, СОЭ, содержание МНП в крови, стадия ХСН), на основании которых предложена МНП-возрастная модель Выживаемости (НЕВА-75).

Главными факторами риска таких больных в течение 2,5 лет являются возраст и содержание мозгового натрий-уретического пептида в плазме крови. С целью оценки прогноза и выбора оптимальной терапевтической тактики у больных 75 лет и старше, выписанных из стационара для наблюдения в условиях неспециализированной поликлиники после стабилизации ХСН, целесообразно использовать модель НЕВА-75.

Ключевые слова: прогноз хронической сердечной недостаточности, старческий возраст, мозговой натрий-уретический пептид, алгоритм НЕВА-75.

Сегодняшний уровень знаний относительно такой распространенной патологии как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) не предоставляет нам возможности прогнозировать течение заболевания, используя некую универсальную формулу. Это связано с тем, что пациенты, объединенные диагнозом ХСН, достаточно разнородны как по признаку повреждения сердца (“клапанные” или “неклапанные”, с систолической или диастолической дисфункцией левого желудочка и т. д.), так и по наличию сопутствующей патологии. Тем не менее, индивидуальный подход для оценки прогноза и оптимальной тактики лечения в каждом конкретном случае все же необходим.

Важнейшее значение для прогноза имеет интенсивность наблюдения за больными после выписки из стационара после стабилизации ХСН [1]. Раздел, касающийся стратификации риска неблагоприятного исхода у больных сердечной недостаточностью, в последней редакции (2008) Рекомендаций Европейского общества кардиологов [2], обобщает основной научный опыт в виде таблицы, включившей наиболее изученные к настоящему времени факторы, ассоциирующиеся с возрастанием риска неблагоприятного исхода при ХСН (табл. 1). С нашей точки зрения, важнейшее значение для прогноза имеет интенсивность наблюдения за больными, выписанными из стационара после стабилизации ХСН.

Для быстрой и точной оценки прогноза пациента с ХСН существует необходимость в разработке такого

способа определения вероятности выживания, который будет легче и удобнее в применении. Вследствие того, что популяция больных с ХСН представлена в основном лицами старше 74 лет, оценка прогноза в этой группе пациентов наиболее актуальна.

Цели исследования. Оценить прогностическую значимость параметров, характеризующих состояние больного, у пациентов 75 лет и старше, наблюдающихся после выписки из стационара в обычных поликлиниках, и на основании полученных результатов оптимизировать стратификацию риска неблагоприятного исхода от всех причин.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование с участием 104 больных 75 лет и старше с ХСН II-IV ФК, наблюдавшихся в кардиологических отделениях многопрофильного стационара. *Критериями включения* в исследование были: ХСН II-IV ФК, возраст старше 74 лет, добровольное согласие пациентов на исследование, способность выполнять тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). *Критерии исключения* из исследования – инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 3 месяцев, острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев, гемодинамически значимые клапанные пороки, выраженные интеллектуально-мнестические нарушения, клинически выраженные онкологические заболевания. Пациенты в течение 2-х недель в условиях стационара получали базовую терапию, включающую ингиби-

Таблица 1
Факторы риска (ФР) неблагоприятного исхода у пациентов с ХСН

Демография/ анамнез	Клиника	ЭКГ	ТФН	Лабораторные данные	Гемодинамика
-Старший возраст -ИБС -После ВС	-Постоянно низкое АД -ФК III-IV -Недавняя госпитализация в связи с ХСН -Стеноз клапана Ао -Тахикардия -Хрипы в легких -Нарушения дыхания во время сна -Низкий ИМТ	-Широкий QRS -Высокая ЧСС, -Зубцы Q, -ГЛЖ, -ЖТ -ФП -Альтернация Т -Низкая ВСР	-VO ₂ max < 10-14 ml/kg мин -Малая дистанция ТШХ -Высокое VE/VCO ₂ , -Периодическое дыхание	-Значимое повышение МНП или NT-проМНП -↓ Na -↑ тропонина, ↑биомаркеров -нейрогуморальная активация ↑Креатинина, ↑ билирубина, ↑МК, Нб<120,	↓ФВ ЛЖ ↑ объема ЛЖ -Низкий СИ -Высокое давление заполнения ЛЖ -Рестриктивный тип трансмитрального кровотока, -легочная гипертензия, -дисфункция ПЖ

Таблица 2
Характеристика исследованных больных

Показатель	Значение
Показатели, характеризующие выраженность ХСН	
ФК ХСН (NYHA), M±m	2,9±0,0
Фракция выброса левого желудочка (ФВЛж), M±m, (%)	55±10%
Число больных с ФВЛж<45%, n (%)	9 (10%)
Дистанция ТШХ, M±m (min – max), метры	148±4 (65-225)
Качество жизни по Миннесотскому опроснику (MLHFQ), баллы	62±1,3
Фоновая патология сердечно-сосудистой системы	
Гипертоническая болезнь, n (%)	84 (80,8)
ИБС, n (%)	66 (63,5)
Сопутствующая патология	
Сахарный диабет, n (%)	2 (1,9)
Атеросклероз сосудов нижних конечностей, n (%)	15 (14,4)
Цереброваскулярная болезнь, n (%)	96 (92,3)
Заболевания суставов, n (%)	45 (43,2)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	58 (55,8)
Хроническая болезнь почек, n (%)	23 (22,1)
Заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)	17 (16,3)
Анемия, n (%)	25 (24,0)
Лабораторные показатели	
Концентрация МНП в плазме, M±m (min – max), пг/мл	551±9 (17-4000)
Гемоглобин, г/дл	12,0±1
Креатинин, мг/дл	1,8±1
Натрий сыворотки крови, мг/л	138±5
Медикаментозная терапия больных при выписке из стационара:	
ИАПФ, n (%)	87 (83,7)
β-адреноблокаторы, n (%)	34 (32,7)
Диуретики, n (%)	77 (74,0)
Спиронолактон, n (%)	12 (11,5)
Нитраты, n (%)	75 (72,1)
Блокаторы медленных кальциевых каналов, n (%)	34 (32,3)

торы АПФ, β-адреноблокаторы, диуретики, сердечные гликозиды и нитраты по показаниям. После стабилизации состояния (накануне выписки) проводились запланированные исследования. Регистрацию летальных исходов от всех причин осуществляли в течение 2-х с половиной лет посредством телефонного опроса. По окончании этого периода проводили оценку прогностической значимости исследуемых показателей.

Используемые методы исследования. Клинический метод – оценивали жалобы, анамнез, наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), данные физикального обследования. Стадию ХСН и ФК определяли в соответствии с классификацией ОССН/ВНОК (2003) [3]. Клиническое состояние больных оценивали при помощи шкалы R.Cody, модифицированной В.Ю.Мареевым (ШОКС) [4]. Эхокардиографическое исследование проводили на приборе “VING MED-CFM 800” (Норвегия): измеряли размеры полостей, толщину стенок и ФВЛж. Толерантность к физической нагрузке оценивали при помощи теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ). Концентрацию мозгового натрийуретического пептида (МНП) в плазме крови определяли иммунохемилюминесцентным методом. Качество жизни (КЖ) оценивали с помощью Миннесотского опросника, специально разработанного для пациентов с ХСН. Результаты обследований вносили в базу данных, насчитывающую 150 переменных для каждого пациента.

Статистический анализ. Первичные данные подвергали обработке на PC Pentium IV при помощи пакета программ “SPSS” ver.12.0. Прогностическую значимость переменных оценивали регрессионным методом Кокса. Клинико-лабораторные исследования представлены в виде средних значений и стандартной ошибки среднего (M±m).

Результаты

Исследовано 80 мужчин и 24 женщины; средний возраст составил 80±0,4 (75 – 94) года; клиническая характеристика больных представлена в табл. 2.

Выживаемость за два с половиной года составила 30%. Для оценки связи изучаемых переменных с продолжительностью жизни был проведен последовательный анализ, который выявил 8 предикторов летального исхода. Негативно влияли на выживаемость концентрация МНП в плазме крови (r=-0,7, p<0,001), возраст (r=-0,8, p<0,001), СОЭ (r=-0,4, p<0,0005) и стадия ХСН, определенная в соответствии с отечественной классификацией 2003 года (r=-0,39, p=0,02). Позитивно влияли на выживаемость более высокий ИМТ (r=0,3, p<0,002), более высокие значения ФВЛж (r=0,4, p<0,003), результаты MLHFQ (r=-0,3, p<0,00001), назначенная в стационаре терапия иАПФ (r=0,3, p<0,001). Подобной зависимости от назначенной в стацио-

Таблица 3

Вероятность выживания больных 75-77,5 лет с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от содержания МНП в плазме крови

Значение МНП	Временной промежуток					
	1-5 месяцев	6-10 месяцев	11-15 месяцев	16-20 месяцев	21-25 месяцев	26-28 месяцев
25-250 пг/мл	100 %	99 %	97 %	94-95 %	91-92 %	85-87 %
251-650 пг/мл	99 %	98 %	96-97 %	92-93 %	85-87 %	78-83 %
651-1100 пг/мл	99 %	97 %	94-95 %	88-89 %	78-81 %	71-74 %
1101-1500 пг/мл	99 %	96-97 %	90-92 %	83-84 %	67-72 %	60-63 %
1501-2000 пг/мл	98 %	94-95 %	87-88 %	75-77 %	55-61 %	45-49 %
2001-2500 пг/мл	98 %	90-92 %	80-82 %	64-66 %	40-47 %	28-34 %
2501-4000 пг/мл	97 %	86-88 %	70-74 %	50-53 %	25-32 %	17-19 %

Таблица 4

Вероятность выживания больных 77,6-82,5 лет с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от содержания МНП в плазме крови

Значение МНП	Временной промежуток					
	1-5 месяцев	6-10 месяцев	11-15 месяцев	16-20 месяцев	21-25 месяцев	26-28 месяцев
25-250 пг/мл	99 %	97-98 %	94-95 %	89-91 %	81-84 %	75-78 %
251-650 пг/мл	99 %	95-96 %	91-93 %	85-86 %	72-76 %	63-70 %
651-1100 пг/мл	98 %	94-95 %	87-88 %	77-79 %	60-65 %	51-54 %
1101-1500 пг/мл	97 %	91-93 %	82-84 %	68-70 %	45-52 %	36-39 %
1501-2000 пг/мл	97 %	87-89 %	74-77 %	55-58 %	30-37 %	19-23 %
2001-2500 пг/мл	96 %	81-85 %	63-66 %	41-43 %	15-21 %	8-11 %
2501-4000 пг/мл	96 %	73-77 %	49-53 %	25-28 %	6-10 %	<3 %

наре терапии β -адреноблокаторами (β -АБ) мы не обнаружили, что связано с тем, что на момент выписки из стационара большинству больных был назначен метопролола тартрат в небольших дозах в режиме назначения 2 раза в сутки. Такие показатели как ФК ХСН, пол, наличие ХОБЛ, сахарного диабета, фибрилляции предсердий или ОНМК в анамнезе, факт курения, данные ШОКС, дистанция ТШХ, уровень общего холестерина, креатинина, гемоглобина, терапия аспирином и все остальные переменные базы данных на выживаемость влияния не оказывали. В нашем исследовании 2,5-летняя выживаемость не зависела и от ФК ХСН ($r=0,01$, $p=0,1$).

После последовательного исключения несущественных в отношении прогноза переменных регрессионная модель Кокса выделила 2 наиболее значимых предиктора выживаемости: возраст и уровень МНП в крови. Установлено, что увеличение возраста на 1 месяц увеличивает смертность на 15%, а возрастание уровня МНП в плазме крови на 1 пг/мл – на 0,1%. Однако для более точного прогнозирования необходимо одновременно учитывать изменения и возраста, и уровня МНП, что возможно при использовании выражения:

$\ln(S(t/x)) = -\exp(0,143 \times \text{возраст} + 0,001 \times \text{МНП}) \times H_0(t)$,
где $H_0(t)$ – базовый риск в момент времени t , представленный на рис. 1, S – вероятность неблагоприят-

ного исхода для пациента с известными значениями возраста и уровня МНП в плазме крови.

Оценка прогноза выживаемости пациентов 75 лет и старше с ХСН с точностью до месяца в течение ближайших 2,5 лет достигается путем определения концентрации МНП в плазме крови и производится по формуле:

$$S = e^{(0,143 \times B + 0,001 \times K) \times H(t)}$$

где S – вероятность выживания пациента, B – возраст пациента в годах, K – концентрация мозгового натрий-уретического пептида в пг/мл, $H(t)$ – базовый риск, зависящий от количества месяцев, на которые составляется прогноз.

Приведенная выше формула и представляет собой МНП-ВОЗРАСТНУЮ МОДЕЛЬ ВЫЖИВАЕМОСТИ (НЕВА-75) [25].

С учетом того, что в условиях поликлиники или стационара сложно осуществлять вычисления по формуле, мы предлагаем использование набора графиков или таблиц (табл. 3-6), по которым, зная возраст пациента и уровень МНП в плазме крови, можно определить прогноз в течение ближайших 2,5 лет. На рис. 2 представлены семейства кривых выживания для пациентов в возрасте от 75 до 90 лет при различных уровнях МНП в плазме крови. Использованы значения МНП равные 25, 450, 875, 1300, 1720, 2150, 2564 пг/мл. График выживания для

Таблица 5

Вероятность выживания больных 82,6-87,5 лет с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от содержания МНП в плазме крови

Значение МНП	Временной промежутков					
	1-5 месяцев	6-10 месяцев	11-15 месяцев	16-20 месяцев	21-25 месяцев	26-28 месяцев
25-250 пг/мл	98 %	95-96 %	89-90 %	81-83 %	64-69 %	55-59 %
251-650 пг/мл	98 %	92-93 %	84-86 %	72-74 %	50-57 %	40-44 %
651-1100 пг/мл	97 %	88-90 %	77-79 %	60-63 %	35-42 %	35-39 %
1101-1500 пг/мл	96 %	84-86 %	67-70 %	45-48 %	20-26 %	12-15 %
1501-2000 пг/мл	95 %	76-80 %	53-58 %	30-33 %	8-12 %	3-5 %
2001-2500 пг/мл	94 %	65-76 %	39-43 %	16-18 %	3-5 %	<3 %
2501-4000 пг/мл	92 %	52-59 %	23-27 %	6-8 %	<3 %	<2 %

Таблица 6

Вероятность выживания больных 87,6-93 года с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от содержания МНП в плазме крови

Значение МНП	Временной промежутков					
	1-5 месяцев	6-10 месяцев	11-15 месяцев	16-20 месяцев	21-25 месяцев	26-28 месяцев
25-250 пг/мл	97 %	90-92 %	80-83 %	65-67 %	41-47 %	29-34 %
251-650 пг/мл	97 %	86-88 %	70-74 %	51-53 %	25-32 %	15-19 %
651-1100 пг/мл	96 %	79-83 %	59-63 %	36-39 %	12-17 %	5-7 %
1101-1500 пг/мл	95 %	69-74 %	44-49 %	20-23 %	4-7 %	<5 %
1501-2000 пг/мл	93 %	57-63 %	28-33 %	8-10 %	2-3 %	<3 %
2001-2500 пг/мл	90 %	43-49 %	14-18 %	2-3 %	<3 %	<2 %
2501-4000 пг/мл	85 %	26-34 %	5-7 %	<3 %	<2 %	<2 %

каждого конкретного пациента выбирается в зависимости от его возраста. Далее по значению МНП выбирается конкретная кривая. По выбранному графику и заданному времени выживания может быть получена вероятность выживания.

Проиллюстрируем это на следующем примере.

Больной Ф. 78 лет с уровнем МНП в плазме крови 1000 пг/мл. Определить вероятность выживания по прошествии 20 месяцев. Обращаемся к рис. 2-Б, так как возраст 78 лет наиболее близок к семейству функций выживания для возраста 80 лет. Значение МНП находится между кривыми для МНП=875 и МНП=1300, т.е., искомое значение вероятности выживания получается посередине между этими

зависимостями, а вероятность – на пересечении ординаты для 20 месяцев с выбранными кривыми (рис. 3). Из данного рисунка видно, что вероятность выживания пациента Ф. по прошествии 20 месяцев лежит между значениями 0,79 (МНП=875) и 0,7 (МНП=1300). Если использовать линейную интерполяцию, получится 0,75. Таким образом, из группы в 100 пациентов с ХСН, имеющих такой же возраст и такое же значение МНП, по истечении 20 месяцев в живых останется 75 человек, а вероятность того, что пациент Ф. по прошествии 20 месяцев будет жив, составляет 75%.

Обсуждение

Исследованная нами группа больных с ХСН имела две важные особенности: *старческий возраст*, который всегда ассоциируется с полиморбидностью, и *низкую интенсивность амбулаторного наблюдения*. Пациенты были выписаны из стационара на 10 – 14 день после стабилизации ХСН под наблюдение участковых врачей районных поликлиник, близким аналогом которых в мировой медицине является служба врачей общей практики (general practice – GP). Уровень помощи, оказываемый GP пациентам с ХСН, остается невысоким и в Европе, и в Северной Америке [1]. Такие факторы как многокомпонентная терапия, необходимость титрации доз β-АБ, иАПФ и диуретиков под контролем многократных биохими-

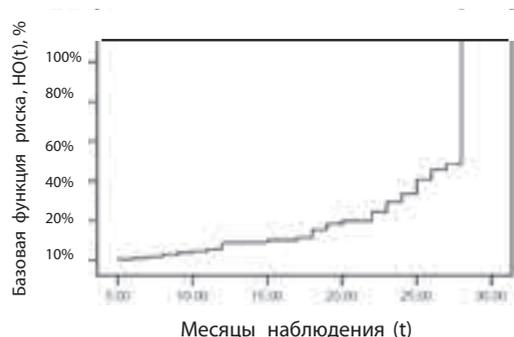


Рис. 1. Базовая зависимость риска, рассчитанная на средних значениях предикторов (возраст и концентрация МНП в плазме крови).

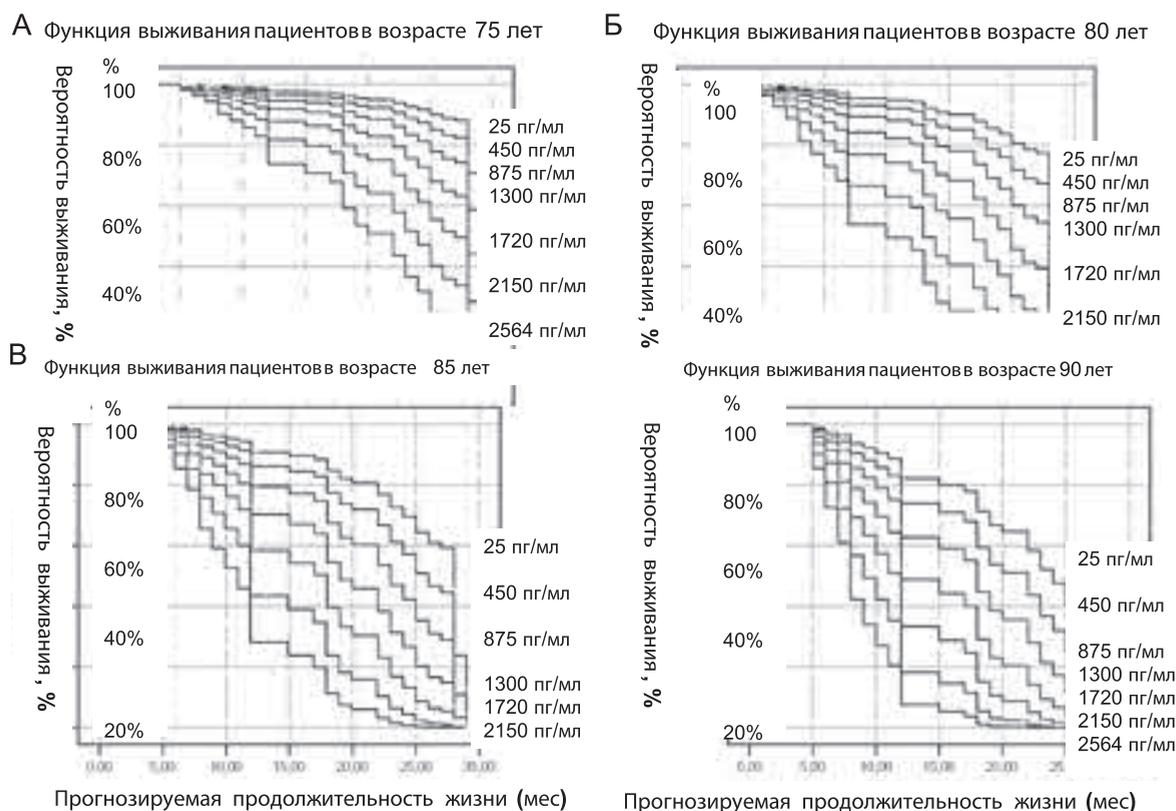


Рис. 2. Серия графиков, согласно которым можно провести определение прогноза выживаемости пациентов 75 лет и старше с ХСН (алгоритм НЕВА-75).

ческих тестов в организационном плане представляют определенную сложность для амбулаторной службы и крайне обременительны для пожилых пациентов, имеющих, как правило, тяжелую коморбидность. Именно поэтому недавняя госпитализация больных с ХСН является самостоятельным фактором риска при этой патологии [2].

Возраст пациента, бесспорно, – важнейший фактор прогнозирования в медицине. Это положение остается неизменным с 1825 года, когда были опубликованы классические труды Бенджамин Гомперца [5], и подтверждается результатами нашего исследования, в котором из 150 переменных базы данных именно возраст оказался наиболее мощным фактором, влияющим на выживаемость больных старше 75 лет [6].

На втором месте по силе влияния на продолжительность жизни в нашем исследовании находится уровень МНП в плазме крови, который признаётся значимым ФР летальности у пациентов с ХСН [7]. Содержание МНП в крови относится к *потенциально корректируемому ФР* и сегодня активно исследуется во всем мире наравне с близким по биологии маркером – NT-proBNP (NT-proМНП). Однако в официально существующие шкалы оценки риска для постановки в лист ожидания трансплантации сердца, например, эти показатели в настоящее время не входят. Возможно, это связано с тем, что содержание

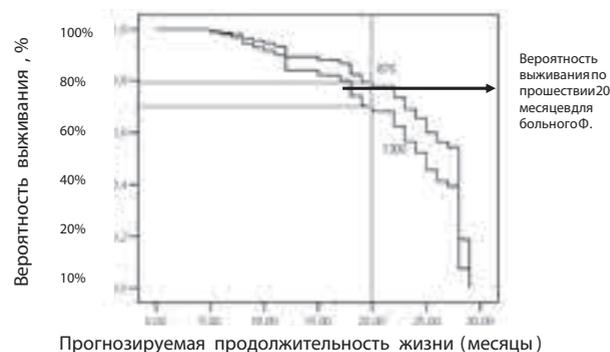


Рис. 3. Пример расчета вероятности выживания пациента в возрасте 78 лет с уровнем МНП в плазме крови 1000 пг/мл.

МНП в крови не влияет на 30-дневную выживаемость у пациентов с ХСН, а у пациентов с терминальными стадиями сердечной недостаточности не высокий, а низкий уровень МНП может быть маркером неблагоприятного прогноза [8].

Ранее нами [9, 10] были выявлены достоверные ($p < 0,05$) взаимосвязи уровня МНП с такими симптомами и признаками ХСН как гепатомегалия ($r = 0,41$), асцит ($r = 0,35$), частота дыхательных движений ($r = 0,49$), прибавка в весе ($r = 0,41$). Установлена обратная взаимосвязь МНП и уровня общего холестерина крови ($r = -0,46$; $p < 0,001$), а также уровня МНП и показателя ШОКС ($r = 0,41$; $p < 0,003$).

Однако, при оценке прогностического значения этих факторов в настоящем исследовании установлено, что ни один из них не оказывал непосредственного влияния на выживаемость больных на протяжении 2,5 лет, как и большая часть из 150 исследованных нами показателей клинико-инструментально-лабораторного статуса пациентов (в том числе, и такие ФР как уровень креатининемии, содержание гемоглобина и натрия в крови). Проведенное исследование подтвердило влияние на продолжительность жизни у больных с ХСН низкого ИМТ и сниженного КЖ, а также низкую прогностическую ценность ТШХ у больных старческого возраста.

Величина ФВлж по нашим и многим другим данным, играет важную роль в оценке прогноза пациентов с ХСН. Однако, Valera-Roman et al. свидетельствуют, что уровень ФВ имеет ограниченное прогностическое значение в отношении выживаемости таких больных [11].

Отсутствие связи прогноза с ФК ХСН, возможно, определяется особенностями самооценки состояния у пожилых людей, физическая активность которых ограничена сопутствующей цереброваскулярной недостаточностью, патологией суставов и т. д. В результате объективизация связи жалоб на одышку и утомляемость с тем или иным уровнем физической нагрузки затруднена, что приводит к "занижению" ФК ХСН в этой возрастной группе. Однако прогноз этих же больных был достоверно связан *со стадией ХСН*, определенной в соответствии с отечественной классификацией. Очевидно, у лиц старше 75 лет именно этот компонент стандартного диагноза является более объективным, чем функциональный класс ХСН, и вполне может учитываться при стратификации риска.

До недавнего времени вероятная продолжительность жизни оценивалась в большей степени качественно, чем количественно. Например: прогноз хороший, плохой, или – благоприятный, неблагоприятный. Количественная оценка прогноза обычно не была персонализированной и, как правило, основывалась на ретроспективном анализе. Определение прогноза обычно сводилось к вычислению пропорциональной зависимости риска смерти. Некоторые исследователи пытались оценить влияние сразу нескольких показателей на прогноз при ХСН. В марте 2006 года появилось сообщение о Сиэттлской модели сердечной недостаточности (Seattle Heart Failure Model), с помощью которой можно рассчитать вероятную продолжительность жизни отдельного пациента с ХСН с точностью до года [12]. При расчете вероятности выживания конкретного больного учитывается совокупность 28 параметров. Это такие показатели как заболевание, послужившее причиной развития ХСН; возраст и пол; вес, величина артериального

давления; терапия ХСН (медикаменты, электрофизиологические методы); лабораторные показатели – гемоглобин, холестерин, мочевины и креатинин и т. д. Эта модель имеет возрастные ограничения – не определяет вероятность выживания больных 85 лет и старше, несмотря на то, что популяция пациентов с ХСН представлена в основном лицами старческого возраста. С этой точки зрения персонализированная прогностическая модель НЕВА-75, определяющая вероятность выживания больных 75 лет и старше с точностью до месяца на основании всего двух показателей – возраста и содержания МНП плазмы, удобна в практическом применении для врачей стационаров и поликлиник. Этот алгоритм позволяет оценить прогноз у пациентов, выписанных после стабилизации ХСН из стационара, с большей точностью, чем Сиэттлская модель [13] и дает врачу возможность корректировки уровня МНП в ходе дальнейшей оптимизации терапии.

Идентификация больных с низкой вероятностью выживания помогает клиницистам решить вопрос о тех или иных терапевтических вмешательствах, выбрать паллиативное ведение в случае неблагоприятного краткосрочного прогноза. И, наоборот, пациенты с более оптимистичными прогностическими показателями могут быть кандидатами для более "агрессивной" терапевтической тактики – такой, как имплантация кардиовертера-дефибриллятора, искусственного левого желудочка и т. д.

Выводы

1. Среди 150 переменных базы данных, отражающих статус пациентов 75 лет и старше, выписанных после стабилизации неклапанной ХСН из стационара, главными предикторами выживаемости в течение 2,5 лет являются возраст (немодифицируемый фактор) и содержание мозгового натрий-уретического пептида в плазме крови (фактор, потенциально модифицируемый).

2. К предикторам выживаемости второго плана у исследованного контингента больных относятся ФВлж, стадия ХСН, индекс массы тела, скорость оседания эритроцитов, качество жизни, исследованное с помощью Миннесотского опросника.

3. Такие показатели, как ФК ХСН, результаты теста 6-минутной ходьбы и оценки по ШОКС, содержание натрия, креатинина, билирубина, гемоглобина в крови, частота сердечных сокращений, уровень офисного артериального давления не влияют на прогноз у пациентов старше 74 лет с ХСН.

4. С целью оценки прогноза и выбора оптимальной терапевтической тактики у больных 75 лет и старше, выписанных из стационара для наблюдения в условиях неспециализированной поликлиники после стабилизации неклапанной ХСН, целесообразно использовать модель НЕВА-75.

Литература

1. Remme W.J., McMurray J.J.V., Hobbs F.D.R. et al. Awareness and perception of heart failure among European cardiologists, internists, geriatricians and primary care physicians // Eur. Heart J. -2008. 10.1093/196.
2. Guidelines for diagnosis and treatment of Acute and Chronic heart failure // Eur. Heart J. 2008. - 10.1093/ 309.
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная Недостаточность. – 2007. – Т. 8. – №. 2. – С. 1-35.
4. Cody R.J. Clinical trials of diuretic therapy in heart failure: research direction and clinical considerations // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – №. 22. – P. 165A-171A.
5. Gompertz, B. (1825). On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality, and on a New Mode of Determining the Value of Life Contingencies //Philosophical Transactions of the Royal Society of London 115: 513–585.
6. Sitnikova M.Yu., Lelyavina T.A., Shlyakhto E.W. et al. Diagnosis and prognosis of hospitalized elderly heart failure patients // J. Heart Failure, Vol. 7, №. 2, 2006, P. 85-87.
7. Doust MH, Pietrzak E et al. How does BNP predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review // BMJ. -2005 Mar. 19. – V. 330. – №. 7492. – P. 625.
8. Miller W.L., Bumen J.C., Hartman K.A. et al. Lower rather than higher levels of B-type natriuretic peptides (NT-pro-BNP and BNP) predict short-term mortality in end stage heart failure patients treated with nesiritide. // Am J Cardiol. – 2005 Sep 15. – V. 96. – №. 6. – P. 837-841.
9. Ситникова М.Ю., Лелявина Т.А., Шляхто Е.В., Смирнов Б.И., Вологодина И.В. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста // Сердечная недостаточность. – 2006. – Том 7. – № 2. – С. 85-87.
10. Ситникова М.Ю., Лелявина Т.А., Шляхто Е.В. и др. Эффективность и прогностическая ценность методов диагностики тяжести хронической сердечной недостаточности у пациентов разного возраста // Артериальная гипертензия. – 2008. – Том. 14. – №. 1. – С. 5-11.
11. Valera-Roman A., Grigorian L., Barge E. et al. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction // Heart. – 2005. – V. 91. – №. 4. – P. 489-94.
12. Levy W.C., Mozaffarian D., Linker D.T. et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1424-1433.
13. Shlyakhto E., Sitnikova M., Lelyavina T. The Age-BNP Survival Model: Prediction of survival in old (>75 years) patients with heart failure. // Circulation.-2008.- Vol.117. – № 19. – P. 486.

Abstract

To assess prognostic value of chronic heart failure (CHF) severity markers in patients aged over 74 years, and to optimise the risk stratification accordingly.

This prospective study included 104 CHF patients aged 75 years or older, who were followed up for 2,5 years after hospital discharge. The effects of 150 clinical, instrumental, and laboratory parameters on survival were investigated.

The survival over 2,5 years reached 30%. The main risk factors (RFs) of adverse outcome included age and levels of brain natriuretic peptide (BNUP). A prognostic model – BNUP-age surVivAl model (NEVA-75) – was created.

The main RFs of adverse outcome over 2,5 years of the follow-up were age and plasma BNUP levels. The model NEVA-75 could be used for assessing the prognosis and selecting the optimal therapeutic strategy in CHF patients aged over 74 years, who are discharged from hospital after CHF clinical stabilisation and are followed at a non-specialised polyclinic.

Key words: Chronic heart failure prognosis, advanced age, brain natriuretic peptide, NEVA-75 algorithm.

Поступила 15/10 – 2009

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: drsitnikova@mail.ru

[Ситникова М.Ю. (*контактное лицо) – д.м.н., профессор, руководитель НИОСН ФГУ ФЦСКЭ, Лелявина Т.А. – к.м.н., старший научный сотрудник, Шляхто Е.В. – д.м.н., профессор, директор ФГУ ФЦСКЭ].

CARDIO.MEDI.RU – Интернет-сайт для врачей-кардиологов



ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ФОНЕ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ МЫШЦ У СПОРТСМЕНОВ

Хайретдинова Г.А.¹, Федулаев Ю.Н.^{2*}, Андреева О.Н.², Арьков В.В.¹

Всероссийский НИИ физической культуры и спорта¹; Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова², Москва

Резюме

72 пациентам (37 спортсменов на восстановительном этапе подготовки и 35 пациентов с пателлофemorальным артрозом) проводилась электростимуляция четырехглавой мышцы бедра токами Коца с целью оценки влияния воздействия на электрокардиографические показатели вегетативного дисбаланса. На фоне 10 процедур электромиостимуляции отмечено достоверное уменьшение количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, уменьшение дисперсии интервала QT (в рамках исходных и динамических непатологических значений), увеличение циркадного индекса. Достоверного изменения временных и спектральных показателей сердечного ритма не отмечено, однако прослеживалась убедительная тенденция к более выраженному устранению вегетативного дисбаланса в группе спортсменов.

Ключевые слова: спортсмены, пателлофemorальный артроз, электромиостимуляция, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, временные и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма, вегетативный дисбаланс.

Проблема оптимального функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ФС ССС) у спортсменов определяется краткосрочными задачами подготовки к конкретному спортивному мероприятию, а также долгосрочным ее состоянием, обеспечивающим высокие спортивные достижения на протяжении длительного периода времени [6]. Традиционные критерии оценки готовности спортсменов к соревнованиям складываются из комплекса физиолого-психических реакций организма и инструментально-лабораторных критериев активности метаболизма [15]. Ведущим лимитирующим звеном в степени физической работоспособности спортсмена является состояние сердечно-сосудистой системы [6]. В течение последних 20 лет накоплен богатый опыт инструментальной оценки ФС ССС с использованием оценки систолической и диастолической функции миокарда, электрофизиологических аспектов работы сердца, состояния эндотелиальной функции, системных вегетативных реакций в виде временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма [3, 8, 10]. Однако этот опыт, в основном, накоплен в рамках первичной и вторичной профилактики кардиологической патологии [7]. В литературе много работ, посвященных влиянию электромиостимуляции на их скоростно-силовые качества и метаболические процессы [5, 13, 14], но отсутствуют публикации, посвященные инструментальной оценке функционального вегетативного состояния сердечно-сосудистой системы на фоне электромиостимуляции.

Целью нашей работы явилась динамическая оценка электрокардиографических показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы при электростимуляции мышц.

Материал и методы

В исследование были включены 72 человека (41 мужчина и 31 женщина), специализирующихся в лыжных гонках, со стажем от 6 до 17 лет, средний возраст — $25,3 \pm 4,8$ лет. В лаборатории тестирования физической подготовленности ВНИИФК на фоне проведения электромиостимуляции бедра, трехкратно оценивали динамику электрокардиографических показателей, характеризующих функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. *Основную группу* составили 37 спортсменов (20 мужчин и 17 женщин) на восстановительном этапе подготовки, средний возраст которых составил $24,7 \pm 4,5$ лет. *Контрольную группу* составили 35 спортсменов (21 мужчина и 14 женщин) с диагнозом “пателлофemorальный артроз”, не тренирующихся в течение последних 2-х месяцев, средний возраст которых составил $25,0 \pm 4,3$ лет.

Методика электромиостимуляции

Все испытуемые получали курс электростимуляции (ЭМС) четырехглавой мышцы бедра (ЧМБ) в течение 10 дней с перерывом в 2 дня в середине. ЭМС осуществлялась при положении пациента сидя на кресле изокинетического динамометра BioDex (США), с углом сгиба в коленном суставе 45° . Использовались токи Коца (длительность посылки 10 сек, пауза 50 сек, частота модуляции 50 Гц; длительность импульса трапецевидной формы 10 мс.; несущая частота 2500 Гц); воздействие проводилось с использованием аппарата Амплидин ЭСТ (РФ), режим ЭСТ, программа П-4. Электроды (размер 3×10 см) фиксировались на границе верхней и средней трети передней поверхности стимулируемого бедра (катод) и над коленной чашечкой в нижней

Таблица 1

Сравнительная характеристика временных и спектральных показателей variability сердечного ритма в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа (n=37)			Контрольная группа (n=35)		
	1 день	5 день	10 день	1 день	5 день	10 день
SDNN, mc	259,7±18,6	250,3±19,1	284,1±20,4	197,0±16,1	189,7±17,2	208,3±18,4
RMSSD, mc	93,8±6,8	87,3±6,3	80,0±6,9	49,5±6,0	55,8±5,1	55,1±5,4
pNN50,%	32,7±2,9	35,5±2,7	29,6±2,8	15,4±1,8	18,6±1,9	18,5±1,5
SDNN, mc	p1-5	p1-10	p5-10	p1-5	p1-10	p5-10
	3,6%>0,05	8,6%>0,05	11,9%>0,05	3,7%>0,05	5,4%>0,05	8,9%>0,05
RMSSD, mc	p1-5	p1-10	p5-10	p1-5	p1-10	p5-10
	6,9%>0,05	14,7%>0,05	8,4%>0,05	11,3%>0,05	10,2%>0,05	1,3%>0,05
pNN50,%	p1-5	p1-10	p5-10	p1-5	p1-10	p5-10
	7,9%>0,05	9,5% >0,05	16,6%<0,05	16,8%>0,05	16,8%>0,05	0,5%>0,05
	p10.-1к.		p50.-5к.		p100.-10к.	
SDNN, mc	24,1% <0,001		24,2% <0,05		26,7% <0,05	
RMSSD, mc	47,3% <0,001		36,1% <0,05		31,1% <0,05	
pNN50,%	52,9% <0,001		47,6% <0,001		37,5% <0,001	
HF, n.e.	26,6±3,4	26,9±3,0	29,8±2,5	20,4±3,5	19,7±4,2	19,2±4,8
LF, n.e.	48,8±4,2	53,3±3,5	56,0±3,6	39,8±5,4	38,9±5,3	38,4±5,5
LF/HF	1,8±0,6	2,0±0,5	1,9±0,6	2,0±1,1	2,0±1,2	1,9±1,0
HF, n.e.	p1-5	p1-10	p5-10	p1-5	p1-10	p5-10
	1,2%>0,05	10,8%>0,05	9,7%>0,05	3,5%>0,05	5,9%>0,05	2,6%>0,05
LF, n.e.	p1-5	p1-10	p5-10	p1-5	p1-10	p5-10
	8,5%>0,05	12,9%>0,05	4,8%>0,05	2,3%>0,05	3,5%>0,05	1,3%>0,05
LF/HF	p1-5	p1-10	p5-10	p1-5	p1-10	p5-10
	10%>0,05	5,3%>0,05	5,0%>0,05	0%>0,05	5,0%>0,05	5,0%>0,05
	p10.-1к.		p50.-5к.		p100.-10к.	
HF, n.e.	23,3% >0,05		26,8% >0,05		35,6% <0,05	
LF, n.e.	18,5% >0,05		27,1% <0,05		31,4% <0,05	
LF/HF	10,0% >0,05		0% >0,05		0% >0,05	

трети бедра (анод); ЭМС проводилась на субмаксимальном уровне тока, переносимом данным испытуемым, которая определялась до начала ЭМС. Установка для пациента во время ЭМС – напрягать ЧМБ (четырёхглавая мышца бедра) во время импульса стимуляции с поддержанием заданного уровня. Для осуществления удержания пациентом уровня напряжения мышцы использовался режим обратной биологической связи с применением аппаратно-компьютерного комплекса, состоящего из датчика объема, фиксируемого на середине бедра (наполнение воздухом до 45 мм рт.ст.), полиграфического устройства и компьютера с программным обеспечением Neocortex, позволяющим визуализировать показания датчика объема на мониторе в реальном режиме времени. При этом в начале процедуры ЭМС проводилась регистрация трех максимальных произвольных сокращений ЧМБ с последующими десятью стимуляциями электрическим током одновременно с максимальным произвольным сокращением мышцы. Стимулировалась у пациентов ЧМБ больной ноги, у спортсменов – менее сильная ЧМБ (уровень силовых возможно-

стей определялся при исходном изокинетическом тестировании).

В исследование не включали лиц: с количественными характеристиками частой наджелудочковой экстрасистолии; с желудочковой экстрасистолией выше 1 градации по В. Lown (1976); со сниженными временными и спектральными показателями variability сердечного ритма; с дисперсией интервала QT выше 40 мс; со сниженными показателями глобальной сократимости левого желудочка; с доплерографическими показателями рестриктивного трансмитрального кровотока.

Инструментальные критерии оценки эффективности. В динамике, по результатам суточного мониторинга электрокардиограммы, оценивали: количество наджелудочковых (НЖЭ) и желудочковых экстрасистол (ЖЭ), дисперсию интервала QT (как разницу между максимальным и минимальным ее значением в период суточной регистрации ЭКГ) – QTd (мс); временные и спектральные показатели variability сердечного ритма – BCP (SDNN, mc; PNN50,%; HF, n.e.; LF, n.e.; LF/HF); циркадный индекс (ЦИ), как соотношение среднедневной ЧСС к средненочной.

Таблица 2

Коэффициент корреляции (r) по методу Пирсона отдельных электрокардиографических показателей у пациентов основной и контрольной групп*

	ЖЭ	QTd	SDNN	PNN50	HF	LF	LF/NF	ЦИ
Основная группа (n=37)								
СЭ	+0,97	+0,98	-0,71	+0,71	-0,73	-0,75	-0,68	-0,72
ЖЭ	0	+0,91	-0,47	+0,48	-0,49	-0,51	-0,44	-0,49
QTd	0	0	-0,69	+0,71	-0,73	-0,75	-0,68	-0,72
SDNN	0	0	0	-0,18	+0,19	+0,21	+0,14	+0,19
PNN50	0	0	0	0	-0,16	-0,23	-0,15	-0,20
HF	0	0	0	0	0	+0,24	+0,16	+0,21
LF	0	0	0	0	0	0	+0,18	+0,23
LF/NF	0	0	0	0	0	0	0	+0,16
Контрольная группа (n=35)								
СЭ	+0,82	+0,80	-0,44	-0,55	+0,45	+0,44	+0,44	-0,45
ЖЭ	0	+0,84	-0,48	-0,62	+0,49	+0,47	+0,48	-0,48
QTd	0	0	-0,47	-0,59	+0,48	+0,44	+0,47	-0,48
SDNN	0	0	0	+0,22	-0,10	-0,09	-0,10	+0,10
PNN50	0	0	0	0	-0,23	-0,08	-0,23	+0,22
HF	0	0	0	0	0	+0,09	+0,11	-0,12
LF	0	0	0	0	0	0	+0,09	-0,09
LF/NF	0	0	0	0	0	0	0	-0,11

Примечание: * – в таблице жирным шрифтом выделены показатели со средней (от 0,3 до 0,69) и сильной (от 0,7 до 1,0) корреляционной связью.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ “Биостатистика 4.03”. Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки от среднего значения ($M \pm m$), а качественные – в виде доли выборочной совокупности. Статистическую значимость различий между двумя независимыми показателями оценивали с использованием критерия Mann-Whitney (T). Статистическая достоверность считалась доказанной при $p < 0,05$. Коэффициент корреляции (r) отдельных инструментальных показателей оценивали по методу Пирсона [4].

Результаты и обсуждение

У пациентов с органическими поражениями сердечно-сосудистой системы измененные качественные и количественные показатели аритмического синдрома, ВСР, дисперсии интервала QT, циркадного индекса являются системным проявлением дисбаланса, обусловленного поражением отдельных органов и систем и, безусловно, служат в качестве критериев степени тяжести патологических процессов и прогностическими маркерами [1, 2]. В категории лиц, не имеющих органических заболеваний сердечно-сосудистой системы (практически здоровые люди, спортсмены) прослеживается обратная системно-органный связь, характеризующая влияние системного дисбаланса на отдельные органы [2, 9]. Таким образом, вегетативная дисрегуляция сердечно-сосудистых реакций как в рамках органических, так и функциональных измене-

ний, может быть и причиной, и следствием [10]. В изучаемой нами популяции непатологические исходные электрокардиографические показатели (при отсутствии клинических и инструментальных признаков коронарного и миокардиального поражения) оценивались, соответственно, как проявление системного вегетативного дисбаланса на сердечно-сосудистую систему. Проблема устранения вегетативного дисбаланса решается различными способами: медикаментозным и немедикаментозным воздействием на преобладающий симпатический или парасимпатический компонент вегетативной нервной системы; активацией продукции NO через локальное или системное воздействие на сердечно-сосудистую систему; опосредованным уменьшением продукции вазоконстрикторных веществ (эндотелина-1); влиянием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [11, 12]. Метод электромиостимуляции токами Коца до настоящего времени активно использовался у спортсменов на всех этапах подготовки [5]. В нашей работе этот метод использовался для оценки его воздействия на комплекс электрофизиологических показателей, характеризующих симпатическое и парасимпатическое взаимодействие [10].

Количество НЖЭ в основной и контрольной группах перед проведением ЭМС соответствовало количественным характеристикам редкой экстрасистолии и между группами достоверно не различалось (15,8%; $p > 0,05$). В основной группе к 5 дню проведения ЭМС количество НЖЭ достоверно уменьшилось на 35,0% ($p < 0,001$), а к 10 дню – на 62,0% ($p < 0,001$) от исходного уровня. В контрольной группе к 5-му дню проведения

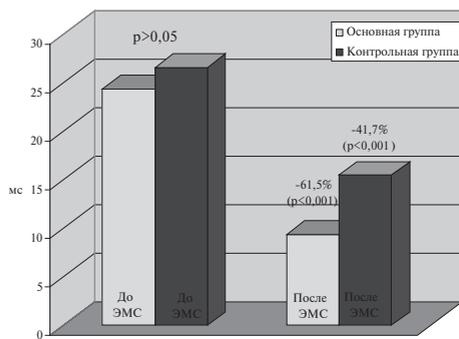


Рис. 1. Динамика количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол в основной и контрольной группах.

ЭМС количество НЖЭ достоверно уменьшилось на 23,0% ($p < 0,05$), а к 10 дню – на 39,3% ($p < 0,001$) от исходного уровня. При сопоставлении количества НЖЭ после проведения ЭМС в основной и контрольной группах обращает на себя внимание достоверно меньшее их количество в основной группе – на 47,3% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной.

Исходные количественные показатели ЖЭ в основной и контрольных группах, также достоверно не различались (14,5%; $p > 0,05$). В основной группе к 5-му дню ЭМС количество ЖЭ уменьшилось недостоверно на 17,5% ($p > 0,05$), а к 10-му дню ЭМС отмечалось достоверное уменьшение ЖЭ на 38,8% ($p < 0,001$). В контрольной группе количество ЖЭ уже к 5-му дню ЭМС достоверно уменьшилось на 27,2% ($p < 0,05$), а к 10 дню ЭМС снижение количества ЖЭ составило 43,0% ($p < 0,001$) от исходного уровня. На протяжении всех контрольных точек исследования количество ЖЭ в основной и контрольной группах достоверно не различалось (рис.1).

Исходные временные показатели вариабельности сердечного ритма, характеризующие симпатический и парасимпатический компонент вегетативной нервной системы как в основной, так и в контрольной группе, значительно превышали референтные значения. При этом, показатели основной группы по симпатическому и парасимпатическому компоненту достоверно превышали аналогичные показатели контрольной группы соответственно на 24,1% ($p < 0,001$) и 52,9% ($p < 0,001$). Проведение ЭМС не привело к достоверному внутригрупповому и межгрупповому изменению временных показателей ВСР в контрольные точки исследования, за исключением достоверного увеличения парасимпатической составляющей основной группы на 16,6% ($p < 0,05$).

Исходные спектральные показатели ВСР, как и временные, в основной и контрольной группах, также значительно превышали установленные референтные значения, но исходного межгруппового и динамического (на фоне проводимой ЭМС) достоверного различия отмечено не было. Только недостоверное нарастание от одной контрольной точки исследования к другой

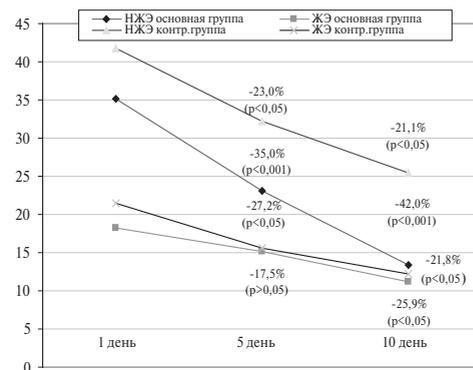


Рис. 2. Динамика дисперсии интервала QT в основной и контрольной группах.

привело к достоверному преобладанию высокого и низкого спектра в основной группе соответственно на 35,6% ($p < 0,05$) и 31,4% ($p < 0,05$), по сравнению с контрольной, к конечной точке исследования. По критерию соотношения высокого и низкого спектра к окончанию ЭМС между группами достоверного различия не получено (табл. 1).

Исходное равнозначное снижение циркадного индекса в обеих группах было обусловлено преобладанием симпатического компонента вегетативной нервной системы в ночное время. Проведение ЭМС как в основной, так и в контрольной группах, привело к устранению дисбаланса день/ночь за счет увеличения влияния парасимпатического компонента в ночное время без достоверного различия этого показателя между группами к последней точке исследования.

Показатель дисперсии интервала QT до проведения ЭМС в обеих группах, находившийся в пределах непатологических значений, достоверно между группами не различался (8,3%; $p > 0,05$). В основной группе к 5-му дню ЭМС достоверное его уменьшение составило 52,5% ($p < 0,001$), а в контрольной – 29,3% ($p < 0,05$); к 10-му дню ЭМС уменьшение QTd составило в основной и контрольной группах соответственно 61,5% ($p < 0,001$) и 41,7% ($p < 0,001$). При этом, практически максимальное достоверно меньшее значение QTd было отмечено в основной группе, по сравнению с контрольной, на 38,3% ($p < 0,001$) уже к 5-му дню ЭМС (рис. 2).

Оценивая динамическую взаимосвязь отдельных изучаемых показателей, характеризующих различные аспекты вегетативного дисбаланса по корреляционному методу Пирсона, обращает на себя внимание наличие сильной и средней степени корреляции (прямой и обратной) только между отдельными показателями (с более сильной степенью корреляции в группе спортсменов) – таких, как наджелудочковые, желудочковые экстрасистолы, дисперсия интервала QT, циркадный индекс, временные и спектральные показатели ВСР (по отдельности). Корреляционная взаимосвязь между временными и спектральными показателями ВСР как в основной, так и контрольной группах, была слабой, что, по-видимому, определяется отображени-

ем ими различных аспектов вегетативного дисбаланса (табл. 2).

Выводы

1. На фоне проведения ЭМС в основной и контрольных группах получено достоверное уменьшение количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол (в рамках исходных непатологических значений) с большим достоверным уменьшением количества наджелудочковых экстрасистол в основной группе к окончанию ЭМС.
2. При сопоставлении исходных временных показателей ВСР отмечено достоверное их преобладание в основной группе. На фоне проведения ЭМС степень достоверного различия временных показателей ВСР основной и контрольной групп уменьшилась за счет более выраженной динамики парасимпатического компонента вегетативной нервной системы.
3. При отсутствии исходного различия спектральных показателей ВСР в исследуемых группах отмечено

достоверное равномерное увеличение показателей высокого и низкого спектра на фоне ЭМС в основной группе.

4. Исходное снижение показателей ЦИ в обеих группах было сопряжено с преобладанием парасимпатического компонента вегетативной нервной системы в ночное время, и на фоне проведения ЭМС отмечалось устранение вегетативного дисбаланса день/ночь за счет активизации симпатического компонента в ночное время в большей степени в основной группе.
5. При оценке динамической взаимозависимости отдельных изучаемых показателей выявлена сильная и умеренная корреляция между нарушениями ритма сердца, дисперсией интервала QT, временной и спектральной вариабельностью сердечного ритма в обеих группах с некоторым преобладанием в основной. При этом, убедительной динамической взаимозависимости временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма не отмечено.

Литература

1. Антипова О.С. Взаимосвязь вегетативной регуляции с уровнем тревожности и депрессии, характером коммуникативных поведенческих реакций и механизмами психологической защиты больных бронхиальной астмой // Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии. 2004, №6. С.16-19.
2. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика // Клиническая информатика и телемедицина. 2004, №1. С.54-64.
3. Захарова Н.Ю., Михайлов В.П. Физиологические особенности вариабельности ритма сердца в разных возрастных группах // Вестник аритмологии. 2004 (36). С. 23-26.
4. Колемаев В.А., Староверов О.В., Турундаевский В.Б. Теория вероятностей и математическая статистика // Москва, 1991. С. 317-320.
5. Коц Я.М. Электростимуляция. Тренировка и восстановление мышечного аппарата, лечение травм у спортсменов: Методические разработки по применению аппарата "Стимул-1" / ГЦИФК. — Москва, 1980. С.29.
6. Коц Я.М. Физиология мышечной деятельности: Учебник для институтов физической культуры // Москва, ФиС. 1982. С. 353-360.
7. Макаров Л.М. Особенности динамики и изменения интервала Q-T при холтеровском мониторинге // Кардиология. 2002, №1. С. 98-102.
8. Пархоменко А.Н., Шумаков А.В., Иркин О.И. Интервал Q-T ЭКГ: значение его дисперсии в качестве маркера аритмогенеза // Кардиология. 2001, №4. С.83-86.
9. Рагозин А.Н. Информативность спектральных показателей вариабельности сердечного ритма // Вестник аритмологии. 2001, №21 С. 37-40.
10. Фролов А.В. Вариабельность и устойчивость — важнейшие свойства сердечно-сосудистой системы // Клиническая информатика и телемедицина. 2005, №1. С. 32-36.
11. Dejana E. Endothelial cell-cell junctions: happy together. Nature Reviews. Molecular Cell Biology, 2004, 5, 261 —270.
12. Grunovas A., Silinskas V. et al. Peripheral and systemic circulation after local dynamic exercise and recovery using passive foot movement and electrostimulation // J. Sports Med. Phys. Fitness. — 2007. — 47(3). — P. 335-343.
13. Hettinga D.M., Andrews B.J. The feasibility of functional electrical stimulation indoor rowing for high-energy training and sport // Neuromodulation. — 2007. — V. 10. — № 3. — P. 291-297.
14. Leijnse J., Carter S., Gupta A., McCabe S. Anatomic basis for individuated surface EMG and homogeneous electrostimulation with neuroprosthesis of the extensor digitorum communis // J. Neurophysiol. — 2008. 100 (1). P. 64-75.
15. Saltin B., Helge J.W. Metabolic capacity of skeletal muscles and health. UgeskrLaeger 2000; 162:59-64.

Abstract

In 72 patients (32 athletes at recovering stage of training and 35 patients with patello-femoral arthrosis), femoral quadriceps muscle was stimulated (Kotz current), to assess the effects on electrocardiographic parameters of vegetative disbalance. After 10 electro-stimulation procedures, there was a significant decrease in the number of supraventricular and ventricular extrasystoles, a reduction in QT interval dispersion (within the range of baseline and dynamic normal values), and an increase in circadian index. No significant change in time and spectral parameters of heart rate variability was observed; however, there was a tendency towards a greater reduction in vegetative disbalance among athletes.

Key words: Athletes, patello-femoral arthrosis, electromyostimulation, supraventricular and ventricular extrasystoles, time and spectral parameters of heart rate variability, vegetative disbalance.

Поступила 29/09 — 2010

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: kuwert@yandex.ru

Тел.: 8-905-717-62-47

[Хайретдинова Г.А. — н.с. лаборатории тестирования физической подготовленности, Федулаев Ю.Н. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, Андреева О.Н. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, Арьков В.В. к.м.н., заведующий лабораторией лаборатории тестирования физической подготовленности].

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Хаишева Л.А.* , Шлык С.В., Глова С.Е., Быковская Т.Ю., Гончарова О.Н.

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме

Цель исследования: изучить жесткость и эластичность сосудистой стенки, особенности микроциркуляторной гемодинамики у пациентов с АГ, действие милдроната.

Материал и методы. Обследовано 99 пациентов с АГ I-II степени ($63,2 \pm 2,6$ года). Скорость распространения пульсовой волны изучали с помощью объемной сфигмографии — система “Поли-Спектр”, ООО “Нейро-Софт”. МЦР исследовали доплерографом ультразвуковым компьютеризированным для исследования кровотока (Минимакс-доплер-К). После отмывочного периода методом простой рандомизации больные были распределены в 2 группы: группа 1 получала Рениприл в дозе 10 мг/сут (эналаприл, ОАО Фармстандарт), а также Милдронат по 0,25 г 2 раза в сутки; группа 2 — только Рениприл в дозе 10 мг/сут.

Результаты. В результате проводимого лечения к 12 неделе терапии удалось достоверно снизить уровень АД. При добавлении к гипотензивной терапии Милдроната получено достоверное увеличение средней линейной скорости кровотока после проведения окклюзионной пробы и достоверное повышение объемной скорости кровотока по сравнению с данными показателями до лечения; 66% пациентов имели прирост скорости кровотока после проведения пробы более 20%.

Заключение. Добавление милдроната к стандартной гипотензивной терапии иАПФ способствует более быстрой нормализации сосудистых нарушений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосудистые нарушения, кардиопротекция, Милдронат.

В последнее десятилетие вопросам достижения целевого уровня артериального давления (АД) уделяется много внимания. Артериальная гипертензия (АГ) являясь одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф наряду с нарушенной функцией эндотелия (ЭД), в последние 15 лет рассматривается как начальное звено развития “сердечно-сосудистого континуума” [1]. Структура построения сердечно-сосудистого континуума, впервые высказанная V. Dzau и E. Braunwald в 1991 г. [2], на сегодня не только стала общепризнанной, но, по сути, представляет собой краеугольный камень, на котором зиждется наше понимание процессов развития важнейших сердечно-сосудистых заболеваний.

В соответствии с современными международными и национальными рекомендациями по артериальной гипертензии (АГ) (ЕОК/ЕОАГ, 2007, ВНОК, 2008), величина общего сердечно — сосудистого риска, которая определяется как интегральная функция всех известных факторов риска (ФР), определяет сроки начала медикаментозной антигипертензивной терапии и целевой уровень АД. Важнейшая роль в стратификации риска принадлежит выявлению субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ) [3].

Впервые в рекомендациях 2007/2008 г.г. появилась оценка ригидности аорты по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) с целью выявления субклинического ПОМ. Гемодинамическое влияние арте-

риального давления (АД) на сосудистую стенку в сочетании с нарушением функции эндотелия [4] и реологических свойств крови, приводят к ремоделированию разных отделов сердечно — сосудистой системы, в том числе микроциркуляторного русла (МКЦР) [5].

Метаболический корректор Милдронат начал применяться в медицине более 30 лет назад, однако по настоящее время расширяет спектр своих показаний. [5]. Милдронат (Триметилгидразиния пропионат), является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, предшественника синтеза карнитина, применение препарата приводит к увеличению гамма-бутиробетаина, что в конечном итоге способствует увеличению синтеза оксида азота (NO) и, следовательно, может приводить к улучшению функции эндотелия, а одновременное уменьшение карнитина ведет к снижению переноса жирных кислот через мембраны митохондрий [6].

Целью нашей работы явилось изучение жесткости и эластичности сосудистой стенки, особенностей микроциркуляторной гемодинамики у пациентов с АГ, а также оценка возможности влияния терапии Милдронатом на выявленные нарушения.

Материал и методы

В нашем открытом, нерандомизированном одноцентровом исследовании участвовало 99 пациентов с АГ I-II степени, средний возраст которых составил $63,2 \pm 2,6$ года, длительность заболевания — в среднем



Рис. 1. Дизайн исследования.

9,2±7,2 года. Критериями исключения больных из исследования были следующие: острые заболевания бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта; наличие симптоматической АГ; нарушения функции почек – клиренс креатинина менее 60 мл/мин; нарушение функции печени – АСТ, АЛТ в 2 раза выше нормы; инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, сердечная недостаточность, сахарный диабет, злокачественные новообразования. Оценивали исходную тяжесть АГ и соответствие критериям включения и исключения из исследования, за 14 дней до включения пациенты проходили отмывочный период – им отменяли предшествующую антигипертензивную терапию.

В диагностике поражения сосудов использовали величину скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на участке между сонной и бедренной артериями.

Скорость распространения пульсовой волны изучали с помощью объемной сфигмографии, по данным Людвиг (Ludwig, 1936). Существуют следующие возрастные нормы СРПВ:

по сосудам эластического типа (Сэ, м/с): 14 – 30 лет – 5,7; 31-50 лет – 6,6; 51-70 лет – 8,5; 71 и старше – 9,8;

по сосудам мышечного типа (См, м/с): 14 – 20 лет – 6,1; 21 – 30 лет – 6,8; 31-40 лет – 7,1; 41-50 лет – 7,4; 51 и старше – 9,3.

Исследование проводили на компьютерном комплексе для исследования электрической и механической деятельности сердечно – сосудистой системы “Поли-Спектр” – ООО “Нейро-Софт”, г. Иваново. СРПВ оценивали по следующим параметрам: СПВ по артериям мышечного типа (См) [м/с]; СПВ по артериям эластического типа (Сэ) [м/с]; Результаты считались объективными при коэффициенте репрезентативности не менее 0,890 и коэффициенте повторяемости 0,935 [8].

Микроциркуляторное русло (МЦР) изучали с помощью доплерографа ультразвукового компьютеризированного для исследования кровотока (Минимакс-доплер-К), ООО СП “Минимакс”, г. Санкт-Петербург. Оценивали: линейные скорости кровотока: V_{as} – максимальная систолическая скорость кровотока по кривой средней скорости; V_{am} – средняя линейная скорость кровотока по кривой средней скорости; V_{akd} – конечная диастолическая скорость по кривой огибающей средней скорости. Объемные скорости кровотока (мл/мин): Q_{as} – систолическая объемная скорость по кривой средней скорости (показатель тканевой перфузии); По данным ультразвуковой высокочастотной доплерографии (датчик 25 МГц) скорость кровотока у здоровых людей в различных областях кожи колеблется от 2,3 до 4,9 мм/с, [8, 9].

Для оценки NO – зависимой вазодилатации использовали окклюзионную (манжеточную) пробу. Реактивная гиперемия при проведении данной пробы связана с увеличением образования в эндотелии оксида азота. Пробу проводили следующим образом: на плечо накладывали манжету манометра, в которой нагнетали давление до момента исчезновения спектра кровотока на мониторе аппарата (компрессия плечевой артерии). Компрессия проводилась в течение 3 минут, затем производилась быстрая декомпрессия сосуда.

Запись доплерограммы выполнялась на 30-й сек., 1-й минуте после декомпрессии, в дальнейшем – каждую минуту после проведения процедуры, в общей сложности, десятикратно (4-я, 5-я минуты и т. д.). Определялись объемная и линейная скорости кровотока. Реакцию оценивали следующим образом:

1. адекватная (повышение линейных скоростных показателей кровотока на 20% от исходного).
2. неадекватная:
 - а. недостаточная
 - б. гиперреактивная
3. парадоксальная (вазоконстрикция)

Вышеперечисленные исследования проводились в начале лечения (0 нед) и в конце исследования через 12 недель (рис 1). После отмывочного периода методом простой рандомизации больные были распределены в 2 группы: группа 1 в качестве гипотензивной терапии получала Рениприл в дозе 10 мг/сут (эналаприл, ОАО Фармстандарт), а также Милдронат по 0,25 г 2 раза в сутки; группа 2 – только Рениприл в дозе 10 мг/сут. Эффективность гипотензивной терапии оценивали каждые 4 недели, при недостижении целевых цифр АД на втором визите добавлялся диуретик гидрохлортиазид 12,5 мг (ГХТ) и пациенты получали фиксированную комбинацию Рениприл ГТ (эналаприл 10 мг+ ГХТ 12,5 мг), при

необходимости на 8 неделе добавлялся амлодипин в дозе 5 мг/сут (рис.1).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы статистического анализа “Statistica. 6” (Statsoft, США). Результаты представлены в виде средних величин и ошибки средних величин ($M \pm m$). За статистически значимые принимались отличия при $p < 0,05$. Достоверность динамики изучаемых количественных показателей оценивали по t – критерию Стьюдента для парных измерений, а достоверность различий частотных показателей – по критерию Фишера. Связь между ранговыми показателями до и после лечения вычисляли на основе таблиц сопряженности, а достоверность указанной связи рассчитывали с помощью критерия Пирсона – χ^2 .

Результаты и обсуждение

Все включенные в исследование пациенты были старше 50 лет, из них было 54 женщины (54,5% обследованных) и 45 мужчин (45,5% обследованных): ни одна из женщин не находилась в периоде пре- и менопаузы, все пациентки пребывали в состоянии постменопаузы, в связи с этим гендерные особенности в нашем исследовании не учитывались и не определялись. До начала гипотензивной терапии нами было изучено влияние длительности заболевания на показатели микроциркуляторного русла.

Пациенты были разделены на две группы: I группа (длительность АГ до 10 лет) – 42 пациента, страдали АГ $4,91 \pm 3,65$ лет, II группа (АГ более 10 лет) – 57 пациентов, имели в анамнезе АГ $8,93 \pm 7,0$ лет ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что группы были сопоставимы между собой по полу, возрасту, средним цифрам систолического ($177,17 \pm 17,86$ и $177,5 \pm 24,16$ мм рт.) и диастолического артериального давления ($99,56 \pm 11,97$ и $106,66 \pm 19,69$ мм рт.ст. – для первой и второй группы соответственно).

Линейные скорости кровотока между группами исходно были сопоставимы – как максимальная систолическая, так и конечная диастолическая, однако группы исходно (до проведения пробы) различались между собой по средней линейной скорости кровотока, данный показатель был достоверно выше у пациентов, длительно страдающих АГ, что, вероятно, можно объяснить уже произошедшими изменениями в сосудистой стенке, которые привели к увеличению жесткости сосуда, а, следовательно, и средней линейной скорости кровотока, однако данная гипотеза требует дальнейшего изучения на большем количестве исследований. Нами выявлена сильная положительная корреляционная взаимосвязь между длительностью АГ и V_m ($r = 0,82$, $p < 0,05$).

Таблица 1

Динамика показателей микроциркуляторного русла и СРПВ у больных АГ в зависимости от длительности заболевания

Показатель	1 группа АГ до 10 лет (n=42)	2 группа АГ более 10 лет (n=57)
V_{as} , см/с	$16,48 \pm 2,31$	$15,99 \pm 2,47$
V_{as} , см/с, 3 мин	$16,19 \pm 1,98$	$15,62 \pm 2,41$
V_m , см/с	$2,73 \pm 0,04$	$3,02 \pm 0,03^{**}$
V_m , см/с, 3 мин	$2,9 \pm 0,03^{\wedge}$	$2,81 \pm 0,02^{\wedge}$
V_d , см/с	$1,41 \pm 0,01$	$1,57 \pm 0,01^{\wedge}$
V_d , см/с, 3 мин	$1,42 \pm 0,02$	$1,53 \pm 0,01^{\wedge}$
Q_{as} , мл/с/см ³ , исход	$0,29 \pm 0,012$	$0,27 \pm 0,011$
Q_{as} , мл/с/см ³ , 1 мин	$0,26 \pm 0,011$	$0,27 \pm 0,013$
Q_{as} , мл/с/см ³ , 3 мин	$0,36 \pm 0,010^{\wedge}$	$0,49 \pm 0,012^{**}$
Q_{as} , мл/с/см ³ , 5 мин	$0,28 \pm 0,011$	$0,32 \pm 0,010^{\wedge}$
СРПВ Сэ, м\с	$11,29 \pm 0,84^*$	$13,12 \pm 0,65^*$
СРПВ См, м\с	$8,2 \pm 0,7$	$8,5 \pm 0,5$

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между значениями соответствующих показателей между группами; $\wedge p < 0,05$ – достоверность различий между значениями соответствующих показателей в одной группе в разное время после проведения пробы

Резервные возможности микроциркуляторного русла, которые характеризует прирост линейной скорости кровотока после постокклюзионной пробы (данный прирост должен составить не менее 20% от исходных величин), сохранены только среди пациентов, имеющих длительность АГ менее 10 лет. Среди больных с длительностью АГ более 10 лет, наоборот, отмечалось достоверное снижение данного показателя.

Увеличение объемной скорости кровотока происходило уже на первой минуте пробы, максимальный ответ наблюдался в обеих группах на 3 минуте – именно это увеличение является амплитудой реакции, затем в норме должно наблюдаться снижение Q_{as} к 5 – 7 минуте достоверно не отличающееся от исходного уровня, что и произошло среди пациентов 1-й группы, а у больных, имеющих длительный стаж АГ, достижения фоновых значений объемной скорости кровотока не наблюдалось и превышало их на 10-15%. Усиление дилаторного ответа МЦР обусловлено нарушением механизмов эндотелиальной функции, а точнее – эндотелий-зависимой вазодилатации.

Мы полагаем, что микроциркуляторное русло является своеобразным интегратором регуляторных процессов, происходящих в сосудах различного калибра. Колебания кровотока в микроциркуляторном русле отражают процессы, которые регулируют скорость кровотока в сосудах всех калибров.

Повышенная скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) – маркер повреждения сосудистой стенки у больных АГ [3]. В результате

Таблица 2

Динамика показателей АД и биохимических анализов при комбинированной терапии Рениприлом и Милдронатом и рениприлом в качестве препарата первой линии терапии

Показатель	Рениприл + Милдронат (n=50)		Рениприл (n=49)	
	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель
САД, мм рт ст	152,4±3,8	130,2±2,8*	150,7±2,9	133,1±2,6*
ДАД, мм рт ст	97,6±2,9	84,2±2,3*	96,7±3,6	85,7±2,9*
Глюкоза, ммоль\л	5,34±0,21	5,38±0,31	5,43±0,24	5,39±0,27
ОХС, ммоль\л	5,29±0,29	5,21±0,23	5,49±0,27	5,37±0,21
СРПВ Сэ, м\с	13,12±0,73	11,28±0,89	12,39±0,73	11,45±0,71
СРПВ См, м\с	8,4±0,7	8,3±0,6	8,5±0,2	8,2±0,4
Vm, см/с	2,83±0,05	2,79±0,04	2,92±0,04	2,84±0,04
Vm, см/с, 3 мин	2,91±0,04	3,21±0,03^	2,98±0,05	2,96±0,03
Qas, мл/с/см ³ , исход	0,29±0,012	0,27±0,010	0,27 ±0,011	0,24±0,010
Qas, мл/с/см ³ , 3 мин	0,32±0,010	0,33±0,011	0,31±0,012	0,30±0,011

Примечание: *p< 0,05 – достоверность различий между значениями соответствующих показателей между группами; ^ p< 0,05 – достоверность различий между значениями соответствующих показателей в одной группе в разное время после проведения пробы.

исследования СРПВ отмечено, что у 64 пациентов (64,6% обследованных) имеются нарушения СРПВ по сосудам эластического типа – Сэ – в виде повышения данного показателя, указывающего на увеличение жесткости сосудистой стенки. В целом по группе СРПВ по Сэ составила 12,3±0,7 м/с и была достоверно выше среди пациентов, имеющих АГ более 10 лет (табл. 1). СРПВ по сосудам мышечного типа имеет тенденцию к увеличению данного показателя в среднем по группе 8,3±0,6 м/с.

Изменение жесткости сосудистой стенки – это уже перестройка стенки сосуда вследствие длительного поддержания активного мышечного тонуса, начальным же механизмом, запускающим данный патологический процесс, является дисфункция эндотелия – главная отправная точка прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [12]. При проведении корреляционных взаимосвязей выявлена достоверная связь слабой силы между СРПВ в сосудах эластического типа и средней линейной скоростью кровотока = 0,28, также получена связь слабой силы между систолическим АД и Vam =0,3 (p<0,05), связь средней силы – между систолическим АД и СРПВ в сосудах эластического типа = 0,51 (p<0,05).

Учитывая дизайн исследования после отмычного периода и обследования все пациенты были разделены на 2 группы, которые были сопоставимы между собой по основным клиническим показателям.(табл. 2).

При оценке гипотензивного эффекта терапии через 4 недели в 1-й группе пациентов (50 человек), получавших Рениприл и Милдронат, удалось достичь целевых значений АД у 32 человека – 64%, 28 пациентам к проводимой терапии понадобилось добавление ГХТ в дозе 12, 5 мг/сут, что позволило добиться результата еще у 12 человек, а на 8 неделе

терапии присоединение к гипотензивной терапии амлодипина произошло только у 7 пациентов, к 12-й неделе достичь целевых значений АД удалось у 100% пациентов 1-й группы.

У пациентов 2-й группы (49 человек) при применении одного Рениприла удалось достичь целевых значений АД у 45% пациентов (22 человек). При переходе на Рениприл + ГТ нормализовать АД к 8-й неделе удалось у 79,5% пациентов. Не достигшим целевых значений АД на 8-й неделе терапии был добавлен амлодипин и к концу исследования лишь 6 пациентам (12,2%) данной группы не удалось достичь целевых значений АД. Таким образом, к концу терапии удалось достичь целевых показателей АД у 100% пациентов 1-й группы (базовая терапия препаратами Рениприл и Милдронат) и у 88% пациентов 2-й группы (базовая терапия препаратом Рениприл), проводимая гипотензивная терапия хорошо переносилась и не потребовала отмены или смены препарата (рис.2).

Динамика показателей АД представлена в табл.2. В результате проводимого лечения к 12 -й неделе терапии удалось достоверно снизить как уровень систолического АД (САД), так и уровень диастолического АД (ДАД) среди пациентов обеих групп, достоверных различий в показателях АД к концу терапии между группами не получено. При изучении метаболической безопасности к 12-й неделе отличий между 1-й и 2-й группами не получено. Необходимо также отметить, что при оценке общего сердечно-сосудистого риска пациенты в подавляющем большинстве имели средний риск, что позволило начать терапию с одного гипотензивного препарата.

Количество пациентов, достигших целевых значений АД, между группами достоверно не различалось на всех этапах исследования, однако в 1-й группе, при добавлении Милдроната к иАПФ, мы наблюда-

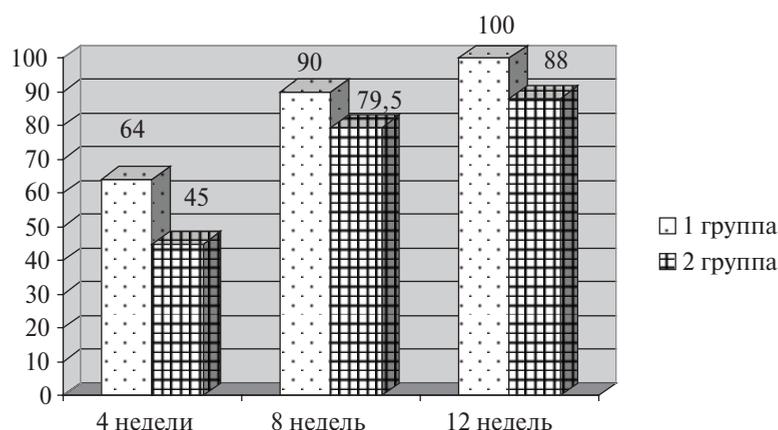


Рис. 2. Процент пациентов, достигших целевого АД в ходе проводимой терапии.

дали тенденцию к увеличению количества пациентов, у которых нормализовалось АД (рис. 2).

До начала терапии средняя линейная скорость кровотока и объемная скорость кровотока были сопоставимы между группами. После проведения окклюзионной пробы только у 38 пациентов (38,4%) наблюдалась нормальная реакция МЦР, т. е. прирост линейной скорости кровотока более чем на 20%, в среднем же увеличение линейной скорости кровотока было недостоверным по сравнению с исходными значениями. Объемная скорость кровотока в ответ на окклюзию реагировала достоверным увеличением показателей на 3 мин и не различалась между группами.

Через 12 недель у пациентов 1 группы было получено достоверное увеличение средней линейной скорости кровотока после проведения окклюзионной пробы и достоверное повышение объемной скорости кровотока по сравнению с данными показателями до лечения: 66% пациентов (33 человека) имели прирост скорости кровотока после проведения пробы более 20%. Все наши пациенты в качестве базисной гипотензивной терапии получали иАПФ – первый класс препаратов, который доказал свою эффективность в коррекции нарушений эндотелиальной дисфункции [13,14,15]. Однако среди пациентов 2-й группы прирост кровотока также наблюдался, но был недостоверен. Следовательно, можно предположить, что эффект улучшения МЦ кровотока опосредуется не только иАПФ, но и корректором метаболизма Милдронатом. Терапия Милдронатом приводит к увеличению уровня гамма-бутиробетаина, что индуцирует синтез NO. Вероятно, именно добавление Милдроната к иАПФ позволило получить незначительное улучшение микроциркуляторного кровотока за столь короткий срок [16]. Поскольку даже в эталонном исследовании TREND, в котором на фоне применения иАПФ отмечалось значимое улучшение функции эндотелия сосудов по данным ангиографии с внутриартериальным введением ацетилхолина, период наблюдения составил 6 месяцев [17].

Дисфункция эндотелия с дефицитом NO, повышением экспрессии факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса может привести к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда. Увеличение массы гладкомышечных клеток повышает степень вазоконстрикции в ответ на нейrogормоны, приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и, таким образом, способствует стабилизации и усугублению артериальной гипертонии. В крупных артериях гипертрофия клеток и изменение внеклеточного матрикса уменьшают податливость и эластичность сосудистой стенки [18].

В течение 12 недель терапии не произошло никаких изменений в СРПВ по сосудам мышечного и эластического типа (табл.2). В результате длительного течения АГ в сосудистой стенке пациентов происходят структурные изменения, нормализация которых требует многомесячного, а скорее, даже многолетнего приема препарата. Это не позволило нам в 3-х месячный срок нормализовать данный показатель, однако при рациональном выборе антигипертензивной терапии следует учитывать наличие у препаратов различных групп специфических свойств, позволяющих достичь успеха в лечении АГ за пределами непосредственного снижения АД. В первую очередь это относится к их способности в различной степени влиять на функцию эндотелия и жесткость сосудистой стенки.

Выводы

1. Пациенты с АГ имеют нарушения микроциркуляторного русла и СРПВ, при увеличении продолжительности АГ линейные показатели скорости кровотока статистически значимо увеличиваются, напрямую коррелируя с длительностью заболевания.
2. Между изменениями в МЦР и СРПВ по сосудам эластического типа имеются корреляционные взаимосвязи, которые указывают на общность процессов.
3. Добавление Милдроната к стандартной гипотензивной терапии иАПФ способствует более быстрой нормализации сосудистых нарушений.