

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Ардашев В.Н., Фурсов А.Н., Конев А.В., Манцерова О.А., Чубарова О.Г., Кривоzubов Е.Ф.  
 Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

## Резюме

Выполнено 7-летнее проспективное исследование на 352 больных гипертонической болезнью (ГБ). Методика исследования состояла в первичном комплексном клиничко-инструментальном обследовании больных в стационаре с последующим ежегодным контролем в стационарных и амбулаторных условиях. Сформированы две группы больных: с неосложненным течением ГБ (263 пациента) — 1 группа, и группа больных, у которых течение заболевания осложнялось развитием инфаркта миокарда (ИМ) (89 пациентов) — 2 группа. Решающее правило прогнозирования строилось на проявлениях заболевания по данным первичного осмотра, а конечным итогом, положенным в основу классификации, был перенесенный ИМ в 7-летнем периоде проспективного наблюдения. Суммарная прогностическая корректность классификации при проверке на группе контроля составила 88,5%. Предикторами развития ИМ являлись: курение, отсутствие антигипертензивной терапии (АГТ), повышенное периферическое сосудистое сопротивление и уровень ангиотензина I, выраженная гипертрофия левого желудочка с увеличением конечного диастолического объема, низкая фракция выброса, повышенный уровень пребеталипопротеидов, выявление ишемии миокарда при проведении нагрузочных проб. Интегральный индекс тяжести больного, рассчитанный на основании решающего правила прогнозирования, дает возможность проводить целенаправленную профилактику кардиальных осложнений.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, осложненное течение, инфаркт миокарда, прогноз.

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы [1, 2, 3]. В большинстве стран мира у 15 — 25% взрослого населения диагностируется гипертоническая болезнь (ГБ) [4, 5]. В России ГБ страдает 30 миллионов человек [1, 5]. Повышенное артериальное давление (АД) предрасполагает к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, осложнениями которых, чаще всего, являются инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт (МИ) [6, 7].

В настоящее время стало очевидно, что исследования, посвященные естественному течению, лечению и профилактике заболеваний, дают ценнейшую информацию для принятия клинических решений. На ее основе практический врач может помочь больному на любом этапе — от воздействия на факторы риска до наступления исхода болезни, повлияв на ее естественное течение. Формированию и развитию кардиальных осложнений часто предшествует своеобразный набор клинических проявлений ГБ.

В клинической практике все чаще применяются методы математического моделирования (факторный, дискриминантный, регрессионный анализы) [8, 9]. Назрела необходимость количественно взвесить вклад каждого симптома в синдромокомплекс ГБ и выработать прогноз течения болезни. С этой целью и предпринято настоящее исследование.

## Материал и методы

Нами выполнено 7-летнее проспективное исследование у 352 больных ГБ. Суть его составило первичное комплексное клиничко-инструментальное обследование больных в стационаре, с последующим ежегодным контролем в стационарных или амбулаторных условиях. Верификация диагноза ГБ и исключение симптоматического характера АГ проводилось на основании двухэтапной системы обследования, разработанной Институтом клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова и адаптированной нами для обследования в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко.

В исследование не включались больные старше 70 лет, с симптоматическими АГ, сахарным диабетом, эндокринной патологией, МИ и ИМ в анамнезе.

В результате 7-летнего проспективного наблюдения были сформированы две группы больных: с неосложненным течением ГБ (263 пациента) — 1 группа и группа больных, у которых течение заболевания осложнялось развитием ИМ (89 пациентов) — 2 группа. Диагноз ИМ был верифицирован на основании клинической картины заболевания, данных ЭКГ и подтверждался повышением активности креатинфосфокиназы (КФК) и ее МВ-фракции, аспарагиновой аминотрансферазы, лактатдегидрогеназы. Крупноочаговый инфаркт миокарда диагностировался у 46 (52%) больных, трансмуральный инфаркт миокарда — у 43 (48%), преимущест-

Таблица 1

## Показатели гемодинамики у больных по данным эхокардиографии и тетраполярной реографии

Показатель	1 группа (n=258)	2 группа (n=82)
САД, мм рт. ст.	176±9	185±8 ***
ДАД, мм рт. ст.	102±6	110±7 ***
ОПСС, дин. с. см <sup>-5</sup>	2449±396	3385±229 ***
КСО, мл	69±6	103±10 ***
КДО, мл	152±18	178±15 ***
ФВ, %	57±9	42±8 ***
МОК, л/мин	5±0,32	4±0,27 ***
ММЛЖ, г	186±11	230±16 ***

**Примечание:** \*\*\* $p \leq 0,001$  – достоверные различия между 1 и 2 группами.

венно отмечалась задняя и передне-боковая локализация повреждения миокарда.

В первой группе за период наблюдения умерло 5 (2%) человек от онкологических заболеваний. Во второй группе умерло 7 (8%) больных, причиной смерти 4-х из них была острая коронарная недостаточность, 3-х – прогрессирующая сердечная недостаточность.

Программа обследования включала данные анамнеза, жалоб, объективного осмотра. Инструментальные методы исследования были представлены как традиционными (тетраполярная реография с тахоосциллографией (ТПРГ), ЭКГ покоя, велоэргометрия (ВЭМ), биохимические и гормональные исследования), так и современными (холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиография (ЭхоКГ)).

Полученные данные легли в основу формализованного протокола, что позволило в последующем создать базу данных для ЭВМ. Качественные признаки представлены в количественных градациях, а количественные показатели – в их абсолютных значениях. В качестве статистического критерия достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Решающие правила прогнозирования осложнений ГБ были разработаны с помощью дискриминантного анализа. Вычисления проводились на персональной ЭВМ с процессором Pentium 533.

## Результаты и обсуждение

В результате 7-летнего проспективного наблюдения были сформированы две группы больных: с неосложненным течением ГБ (1 группа), и с развитием в течение периода наблюдения ИМ (2 группа). Средний возраст по группам составил  $59 \pm 7$  лет. Средняя длительность ГБ в обеих группах существенно не различалась и составляла  $14 \pm 2$  лет, причем от 51% до 63% больных имели длительность заболевания более 10 лет. Оценивая факторы риска у пациентов двух групп, следует отметить, что отягощенная по ГБ наследственность, из-

Таблица 2

## Показатели нагрузочных проб у больных по данным велоэргометрии

Признак	1 группа (n=258)	2 группа (n=82)
ЧСС исходная, мин	70±9	68±6
ЧСС нагрузка, мин	131±11	117±11 ***
САД исходная, мм рт. ст.	178±15	182±13
ДАД исходная, мм рт. ст.	100±9	115±9 ***
САД нагрузка, мм рт. ст.	210±14	225±11 ***
ДАД нагрузка, мм рт. ст.	115±10	125±7 ***
Мощность нагрузки, Вт	120±16	75±12 ***
Ишемия при нагрузке, %	31 (12%)	39 (48%)

**Примечание:** \*\*\* $p \leq 0,001$  – достоверные различия между 1 и 2 группами.

быточная масса тела, повышенное содержание холестерина сыворотки крови встречались более, чем у 50% больных 1 группы; для пациентов 2 группы, наряду с избыточной массой тела, гиперхолестеринемией имела место гиподинамия (69% случаев). Различные нарушения ритма сердца в анамнезе преимущественно констатировались у пациентов 2 группы (60%).

В клинической картине заболевания головная боль была характерна для больных 1 группы (в 72% случаев), кардиалгии преимущественно отмечались у пациентов 2 группы (в 83% случаев). Уровень «рабочего» АД, как и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), был наибольшим во 2-й группе ( $p < 0,05$ ). Следует отметить увеличенную массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у пациентов 2 группы, что, на фоне объемных перегрузок полости левого желудочка, снижало фракцию выброса (ФВ) и минутный объем кровообращения (МОК) (табл. 1).

Наличие выраженной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных 2 группы находило свое отражение в показателях нагрузочных проб: достоверно ниже была мощность выполненной нагрузки и наибольшей – частота выявления ишемии миокарда. Лишь у пациентов 1 группы удавалось при выполнении ВЭМ довести ЧСС до субмаксимальных значений, соответствующих возрасту больных (табл. 2).

Систолическая (ИВ САД) и диастолическая (ИВ ДАД) нагрузки в течение суток превышали 60% у больных с осложненным течением ГБ, суточный индекс (СИ СМАД) был в пределах 8%, что позволяло отнести пациентов к группе «нон-дипперов» (табл. 3).

Анализ изменений лабораторных показателей свидетельствовал, что повышенный уровень ангиотензина I, альдостерона, холестерина и его атерогенных фракций был свойственен для пациентов 2 группы. В этой же группе отмечался повышенный уровень гемоглобина, тромбоцитов и вязкости крови ( $p \leq 0,001$ ) (табл. 4).

Решающее правило прогнозирования строилось на проявлениях заболевания по данным первичного осмотра, а конечным итогом, положенным в основу клас-

Таблица 3

Показатели суточного мониторирования АД  
у больных гипертонической болезнью

Показатель	1 группа (n=16)	2 группа (n=12)
САД max., мм рт. ст.	176±17	185±18 ***
САД min., мм рт. ст.	122±10	145±11 ***
ДАД max., мм рт. ст.	119±12	122±13
ДАД min., мм рт. ст.	88±12	91±12
ИВ САД% (систол. нагрузка)	47±8	69±7 ***
ИВ ДАД % (диастол. нагрузка)	49±7	68±6 ***
СИ (АДдн/АДн), %	15±3	8±3 ***

**Примечание:** \*\*\* $p \leq 0,001$ -достоверные различия между 1 и 2 группами.

сификации, был перенесенный ИМ в 7-летнем периоде проспективного наблюдения. Мы полагали, что инициальные проявления болезни несут в себе диагностическую и прогностическую информацию о последующем течении заболевания и его возможных осложнениях.

Для построения решающего правила прогнозирования развития ИМ была использована выборка больных, состоящая из 340 пациентов. Из них первую группу составили 258 человек с неосложненным течением заболевания, вторую группу – 82 человека, у которых течение ГБ осложнилось развитием ИМ. В решающее правило вошло 12 признаков (табл. 5).

В таблице 5 представлены признаки, вошедшие в уравнение прогнозирования, весовые коэффициенты и константный показатель. Весовые коэффициенты каждого признака уже указывают на приоритет их в дифференциальной оценке рассматриваемых состояний. Наибольшее абсолютное значение отдельного признака свойственно соответствующей группе.

Таблица 5

Ведущие признаки гипертонической болезни  
для построения решающего правила прогнозирования  
развития инфаркта миокарда

Признак	Весовые коэффициенты (а)	
	1 группа (n=258)	2 группа (n=82)
Регулярность АГТ	-1,10	-2,30
Курение	-0,258	-1,959
Кардиалгии	1,20	3,60
Пре $\beta$ -липопротеиды	2,98	3,76
Ангиотензин I	0,071	0,126
САД	0,673	0,844
ОПСС	0,124	0,197
ММЛЖ	0,132	0,380
КДО	0,11	0,17
ФВ	0,42	0,21
ИВ ДАД	0,62	1,38
Депрессия ST	0,05	0,19
Мощность при ВЭМ	0,95	0,76
Константа (К)	-137,82	-129,88

Таблица 4

Лабораторные показатели  
у больных гипертонической болезнью

Признак	1 группа (n=258)	2 группа (n=82)
Гемоглобин, г/л	156±13	168±15 ***
Гематокрит, %	38±8	40±8
Тромбоциты, тыс.	330±38	370±37 ***
Вязкость крови, ед.	4,5±0,8	5,7±0,9 ***
Холестерин, ммоль/л	6,2±0,7	7,5±0,8 ***
Триглиц., ммоль/л	2,4±0,3	4,1±0,5 ***
$\alpha$ -липопротеиды, ммоль/л	1,4±0,1	0,8±0,1 ***
$\beta$ -липопротеиды, ммоль/л	3,9±0,6	4,3±0,9 ***
Преб-липоп., ммоль/л	0,8±0,3	1,4±0,4 ***
Альдостерон, пг/мл	17±2,5	35±4,4 ***
Ангиотензин I, нг/мл/ч	1,21±0,09	3,91±0,1 ***

**Примечание:** \*\*\* $p \leq 0,001$ -достоверные различия между 1 и 2 группами.

Для больных 2 группы было характерно, на фоне отсутствия антигипертензивной терапии (АГТ) (-2,30) и существенного негативного значения факторов риска, в частности, курения (-1,959), кардиалгий (+3,60), преобладание повышенного ОПСС (+0,197), индекса времени диастолического АД в течение суток (ИВ ДАД) (+1,38) над уровнем системного АД (САД) (+0,844), чему способствовал повышенный уровень ангиотензина I (+0,126). Все это приводило к выраженной ГЛЖ (ММЛЖ +0,380) и раннему формированию недостаточности кровообращения (конечный диастолический объем (КДО)+0,17, ФВ+0,21). На фоне изменения в липидном спектре (повышение атерогенной фракции холестерина – пребета-липопротеидов +3,76), повышенные уровни вышеназванных показателей способствовали ускоренному развитию коронарного атеросклероза (мощность ВЭМ + 0,76, депрессия ST + 0,19).

Для больных же 1 группы ведущим признаком являлся «умеренный» уровень систолического АД (САД +0,673) без существенного увеличения ОПСС (+0,124), что делало дальнейшее развитие гипертонического ремоделирования миокарда менее выраженным (ММЛЖ +0,132, ФВ +0,42). Этому также способствовала регулярная АГТ (-1,11); процесс протекания системного атеросклероза был более доброкачественным.

Суммарная прогностическая корректность классификации при проверке на группе контроля составила 88,5%. Специфичность метода составила: для больных с неосложненным течением болезни (1 группа) – 96%, а для больных 2 группы – 77%.

Нами были просчитаны средние значения признаков у больных с неосложненным течением ГБ (1 группа) и у пациентов с развитием в течение периода наблюдения ИМ (2 группа), при этом интегральный показатель рассчитывался как среднее арифметическое первого и второго показателя. По своей сути, абсо-

лютная величина этого показателя является интегральным индексом тяжести больного (ИИТБ). Значение ИИТБ, равное 720 и менее, предполагало неосложненное течение ГБ. Значение ИИТБ более 760 свидетельствовало, что течение заболевания осложнится развитием ИМ.

В настоящее время не вызывает сомнений положение о том, что ГБ является фактором риска развития ИБС, в том числе — инфаркта миокарда. Сегодня ни один врач не может по одному отдельно взятому признаку выделить грань, когда ГБ осложнится развитием ИМ. Полученные нами инструментально-лабораторные данные свидетельствуют, что развернутая клиническая картина ГБ уже несет в себе информацию о последующем ее течении. Учитывая многообразие полученной информации, лишь применение методов статистического анализа даст возможность прогнозировать развитие типичных осложнений болезни, что, в свою очередь, позволит индивидуализировать характер проводимой терапии.

Исходя из принципа прогрессивности течения ГБ, нарастания по мере прогрессирования болезни частоты ее осложнений, увеличение значения ИИТБ от наименьшего к наибольшему говорит о повышении вероятности развития ИМ на фоне течения ГБ. По нашему мнению, 50%-ная вероятность развития ИМ уже требует проведения комплекса лечебно-диагностических мероприятий, свойственных пациентам с высоким риском развития ИМ.

В результате оценки пациента с помощью решающего правила, врач будет иметь два показателя, наибольший из которых позволит отнести больного в группу осложненного течения болезни.

Значение ИИТБ, равное 720 и менее, предполагало неосложненное течение ГБ. Диагностический подход может ограничиваться динамическим наблюдением за больными с ежегодным выполнением, помимо общепринятых исследований, ЭхоКГ (динамика ГЛЖ и ФВ); ВЭМ (ТФН); оценки состояния гемодинамики с помощью ТПРГ. Лечебный подход включал в себя, наряду с коррекцией факторов риска (отказ от курения, оптимизация физических нагрузок), нормализацию липидного обмена (немедикаментозными, а при необходимости — медикаментозными методами); назначение адекватной АГТ, при этом предпочтение отдавалось ингибиторам АПФ, а при явлениях симпатикотонии — селективным бета-адреноблокаторам или антагонистам кальциевых каналов группы фенилалкиламинов.

Значение ИИТБ более 760 свидетельствует о высоком риске развития ИМ у больных ГБ. Диагностический подход будет состоять в динамическом наблюдении (не реже одного раза в 6 месяцев) за клиническими проявлениями заболевания, определении уровня холестерина сыворотки крови, проведении

ВЭМ, ЭхоКГ, при наличии нарушений ритма сердца (НРС) — ХМЭКГ (характер и тяжесть НРС), СМАД (определение циркадности АД и подбора адекватной АГТ), а также выполнении, по показаниям, стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом, при необходимости — коронарографического исследования. Основными направлениями терапии останутся: коррекция факторов риска, нормализация липидного обмена, назначение адекватной АГТ, применение дезагрегантов, по показаниям — коронаролитиков группы пролонгированных нитратов, статинов. С учетом ГЛЖ, объемных перегрузок левого желудочка, значительного повышения периферического сосудистого сопротивления на фоне системной АГ, целесообразно назначение ингибиторов АПФ. Назначение антиаритмических препаратов требует сдержанного подхода, так как большинство из них обладает кардиодепрессивными эффектами. Поэтому назначение препаратов Ic (пропафенон) и 3 класса (амиодарон, соталол) целесообразно лишь при желудочковой экстрасистолии высоких градаций по Лауну, частых пароксизмах мерцательной аритмии.

Таким образом, лечебно-диагностическая концепция для больных ГБ с прогнозируемым развитием ИМ предполагает активное применение инвазивных методов диагностики для формирования группы больных, нуждающихся в реконструктивных операциях на вечно артериях сердца и применением, наряду с АГТ, дезагрегантов, а также статинов.

#### Заключение

1. При проспективном 7-летнем наблюдении за 352 больными гипертонической болезнью выявлено, что у 25% из них развивается инфаркт миокарда.
2. Клиническая картина начальных проявлений гипертонической болезни уже несет в себе достоверную прогностическую информацию о последующих осложнениях болезни.
3. Предикторами развития инфаркта миокарда являлись: курение, отсутствие антигипертензивной терапии, повышенное периферическое сосудистое сопротивление и уровень ангиотензина I, выраженная ГЛЖ с увеличением КДО, низкая ФВ, повышенный уровень пребеталипопротеидов, выявление ишемии миокарда при проведении нагрузочных проб.
4. Математическая модель прогнозирования сердечных осложнений гипертонической болезни, разработанная на основе дискриминантного анализа, позволяет оценить степень их риска и прогнозировать развитие инфаркта миокарда с точностью до 88,5%.
5. Лечебно-диагностические алгоритмы, разработанные на основании прогноза течения гипертонической болезни, позволяют проводить целенаправленную профилактику кардиальных осложнений.

## Литература

1. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь// М.: Медицина, 1997. — 399 с.
2. Арабидзе Г. Г., Арабидзе Гр. Г. Гипотензивная терапия // Кардиология. — 1997. — №3. — С. 88-96.
3. Кушаковский М. С. Эссенциальная гипертензия// СПб, 2002. — 416 с.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии (в 2-х частях). — ч. 1// М.:Информатика, 1999. — 215 с.
5. ДАГ 1. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации // Кардиология. — 2000. — №3. — С. 5-30.
6. Симоненко В. Б., Широков Е. А. Основы кардионеврологии// М.: Воентехлит, 1998. — 240 с.
7. Neal B., Chapman N., Chalmers J. et al. Cardiac outcomes in the perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS) // J. Hypertension. — 2002. — Vol. 20, Suppl. 4. — S. 169.
8. Ардашев В. Н., Яковлев Г. М., Булычев А. Б. Методы оценки различных вариантов течения ишемической болезни сердца // Международные медицинские обзоры. — 1993. — №4. — С. 16-17.
9. Ключев В. М. Применение методов математического моделирования в клинической практике // Воен.-мед. журнал. — 1997. — №5. — С. 41-44.

## Abstract

*7-year prospective trial in 352 patients with essential hypertension (EH) was performed. The essence of the research was an original complex clinico-instrumental examination of hospitalized patients, with their annual follow-up in out- and in-patient conditions. Two clinical groups were formed: Group 1 — patients with uncomplicated EH (n=263); Group 2 — patients with EH complicated by myocardial infarction (MI) (n=89). Prognostic decision was based on disease manifestations at baseline investigation. The final result, reflected in the classification, was MI registered in the 7-year follow-up period. Total prognostic accuracy of the classification, verified in the control group, reached 88.5%. IM predictors were: smoking, absence of regular antihypertensive therapy (AHT), increased peripheral vascular resistance, enhanced angiotensin I level, advanced left ventricular hypertrophy, with increased end-diastolic volume, low ejection fraction, high level of very low-density lipoprotein cholesterol, and myocardial ischemia during stress tests. Integral index of individual severity, calculated on the basis of prognostic decision rule, gives a possibility to perform the targeted prevention of cardiac complications.*

**Keywords:** essential hypertension, prognosis, complication, myocardial infarction.

Поступила 03/11-2003