

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Н. Кошелева, доктор медицинских наук,
Т. Ермакова,

А. Ребров, доктор медицинских наук, профессор
Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского
E-mail: kosheleva2009@yandex.ru

Приводятся результаты исследования, посвященного оценке жесткости артериальной стенки, клинического состояния и прогноза при активном и стандартном ведении больных, перенесших инфаркт миокарда и имеющих симптомы хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: артериальная ригидность, перенесенный инфаркт миокарда.

Несмотря на успехи последних десятилетий в области изучения патогенеза и поиска эффективных путей лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), она по-прежнему остается одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы [1–4]. Наиболее часто симптомы ХСН развиваются у больных после инфаркта миокарда (ИМ) с зубцом Q. Одним из методов улучшения терапии пациентов с ХСН стали программы лечения сердечной недостаточности (СН), важнейшие составляющие которых – обучение пациентов и активный амбулаторный контроль [5, 7]. Клиническое состояние и прогноз у больных ХСН являются основными критериями эффективности таких программ. Механизмы же патогенеза ХСН, в частности жесткость артериальной стенки, при длительном динамическом наблюдении практически не изучались.

Мы поставили перед собой задачу оценить влияние терапевтического обучения и активного амбулаторного ведения на клиническое состояние, прогноз и показатели жесткости артериальной стенки у больных с симптомами ХСН, развившимися в течение 3 лет после перенесенного ИМ с зубцом Q на ЭКГ.

В открытое проспективное исследование включены 211 больных с симптомами ХСН. Критерии включения: наличие симптомов ХСН (I–IV функциональный класс – ФК), развившихся после ИМ с зубцом Q на ЭКГ, и информированное согласие пациента. Критерии исключения: нестабильная стенокардия и ИМ в течение последних 3 мес перед исследованием; противопоказания к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). При поступлении в стационар все пациенты методом случайных чисел рандомизировались в 2 группы: 1-я (n=106) – активного ведения, 2-я (n=105) – стандартного ведения. Пациенты обеих групп проходили обучение – групповое занятие в Школе больных ХСН и 2 индивидуальных занятия по 30 мин. Различия касались амбулаторного наблюдения. У пациентов 1-й группы осуществляли амбулаторный контроль посредством телефонных контактов: в 1-й месяц после выписки из стационара – 1 раз в 2 нед, далее –

1 раз в месяц. При телефонном контакте оценивали состояние больного, терапию, давали рекомендации по лечению. Пациентам 2-й группы после выписки из стационара рекомендовалось наблюдение в условиях поликлиники по месту жительства. Медикаментозную терапию всем больным назначали в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН. Период наблюдения составил 3 года; за это время больные нанесли врачу 4 визита: 1-й – иницирующий (начало наблюдения); 2-й – промежуточный (через 1 год); 3-й – промежуточный (через 2 года); 4-й – заключительный (через 3 года). Во время визитов у всех больных оценивали клиническое состояние; проводили тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) [8]; выполняли ЭхоКГ на комплексе Acuson 128 XP/10 [6]; определяли уровень высокочувствительного С-реактивного белка с помощью реактивов фирмы Diasys (Германия), уровень N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы Biomedica (Словакия); исследовали показатели жесткости артериальной стенки с помощью программы TensioMed на артериографе TensioClinic (Венгрия) [9]. Определяли также следующие характеристики АД и пульсовой волны (ПВ): систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД); частоту сердечных сокращений (ЧСС); среднее АД; пульсовое АД; индекс аугментации (ИА) плечевой артерии и аорты; время возврата ПВ от аорты; скорость распространения ПВ (СРПВ) в аорте; площадь систолического компонента (ПСК) и площадь диастолического компонента (ПДК) ПВ.

За время наблюдения фиксировали следующие конечные точки: усугубление ХСН, потребовавшее госпитализации; развитие ИМ; летальный исход; общее число сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Анализ конечных точек проводился, исходя из сведений, полученных от больных и их родственников, выписок из историй болезни, патологоанатомических заключений и справок о смерти.

При статистической обработке данных пользовались пакетом программ Statistica 8.0. Параметры распределения тестировали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При параметрическом характере распределения данные представляли в виде $M \pm SD$ (среднее, стандартное отклонение), при непараметрическом – в виде Me [10–90%] (медиана, 10–90-й перцентиль). Для сравнения 2 несвязанных групп использовали t-критерий Стьюдента, критерий Манна–Уитни. При сравнении 3 и более независимых величин применяли дисперсионный анализ с использованием теста ANOVA и тест Краскелла–Уоллиса. Для определения влияния разных способов ведения больных на развитие ССО были построены кривые времени наступления неблагоприятных событий (Каплана–Мейера) с анализом достоверности различий по тесту Log-rank. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

При включении в исследование группы были сопоставимы по полу пациентов (85% в 1-й группе и 88% – во 2-й – мужчины), возрасту (средний возраст в обеих группах – 56 лет), а также по основным клиническим проявлениям. В 1-й группе динамическое обследование осуществлено у 106 больных через 1 год, у 100 пациентов – через 2 года, у 98 – через 3 года; во 2-й группе – у 103 больных через 1 год, у 87 – через 2 года, у 78 – через 3 года. Контакт с остальными обследованными был утерян.

Учитывая важное прогностическое значение приверженности пациентов с ХСН назначенному терапевтическому режиму, анализировали частоту назначения и приема основных групп лекарственных препаратов в течение 3 лет наблюдения. Исходно в стационаре пациентам обеих групп

назначали: ИАПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) II – в 100% случаев; β-блокаторы – 96% пациентов 1-й группы и 95% – 2-й (исходно β-блокаторы не применялись у 6 больных из-за брадикардии, у 3 – из-за артериальной гипотензии); антагонисты альдостерона – в 80% случаев; мочегонные (фуросемид, торасемид, гипотиазид) – 25% больных; статины – 96%. Исходно статины не получали 3 больных из-за аллергической реакции по типу крапивницы на эти препараты; 5 пациентов имели нарушение функции печени, ограничивающее их применение.

В течение 3 лет в 1-й группе ИАПФ/АРА II и β-блокаторы постоянно принимали >90% больных. Не менее 70% пациентов этой группы использовали антагонисты альдостерона. Доля больных 1-й группы, принимающих мочегонные, увеличилась с 25 до 29% только через 3 года наблюдения. Несмотря на терапевтическое обучение и ежемесячный контроль, статины принимали только 65% пациентов в первые 2 года и 61% – в течение 3-го года наблюдения. Таким образом, терапевтическое обучение и активный амбулаторный контроль способствовали высокой комплаентности: приему основных нейрогормональных модуляторов, рекомендованных препаратов, титрованию дозы до максимально переносимой. Прием статинов у больных ХСН ишемического генеза даже при активном наблюдении не превышал 65%.

Во 2-й группе отмечено снижение частоты приема основных нейрогормональных модуляторов и статинов. ИАПФ/АРА II к 3-му году наблюдения принимали не более 53% пациентов, β-блокаторы – 58% больных, антагонисты альдостерона – 48%, статины – 35%. Мочегонные препараты на протяжении 3 лет наблюдения принимали 29% пациентов. Таким образом, на амбулаторном этапе ИАПФ/АРА II, β-блокаторы, антагонисты альдостерона принимал только каждый 2-й пациент и каждый 3-й больной получал статины.

В течение 3 лет наблюдения у приверженных лечению пациентов отмечено улучшение клинического состояния по сравнению с таковым у некомплаентных больных: САД – соответственно 120 [100; 140] и 146 [112; 170] мм рт. ст. ($p < 0,05$); ДАД – соответственно 70 [60; 90] и 85 [70; 100] мм рт. ст. ($p < 0,05$); ЧСС – соответственно 64 [51; 72] и 70 [60; 80] в минуту ($p < 0,05$); дистанция ТШХ – соответственно 405 [100; 500] и 323 [50; 350] м ($p < 0,05$); в 1-й группе число больных с III–IV ФК ХСН уменьшилось на 29,3% ($p = 0,03$; $\chi^2 = 4,6$); уровень NT-proBNP в группах составил соответственно 80 [52; 362] и 256 [100; 876] пг/мл ($p < 0,05$); в 1-й группе отсутствовали также значимое ремоделирование сердца и снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Исходно у обследуемых больных имелись умеренная дилатация полостей предсердий и желудочков и снижение ФВ ЛЖ до 40%. В 1-й группе за время наблюдения отмечены умеренное увеличение ЭхоКГ-показателей дилатации предсердий и желудочков, снижение ФВ ЛЖ до 38,1% (различие с исходным уровнем не достигает степени статистической значимости; $p > 0,05$). У пациентов 2-й группы через 3 года наблюдалось значимое увеличение полостей сердца и снижение ФВ ЛЖ до 35,1%, что ниже ($p < 0,05$) как исходных параметров, так и аналогичного показателя пациентов 1-й группы.

Таким образом, адекватная терапия ХСН способствует улучшению клинического состояния больных, замедлению процессов ремоделирования сердца и снижения ФВ ЛЖ. Частота развития ССО у больных ХСН обеих групп представлена в табл. 1.

В 1-й группе за период динамического наблюдения прослеживалась тенденция к увеличению числа ССО. Так, через 3 года наблюдения у 37,6% обследуемых отмечалось ухудшение сердечной деятельности. Из них 18,8% пациентов были госпитализированы в связи с декомпенсацией ХСН, у 8,9% развился повторный ИМ и 9,9% умерли.

Во 2-й группе динамика более тревожная. Через 3 года у 82,3% больных отмечены ССО. К окончанию исследования у 50,5% пациентов была госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН, у 14,1% развился повторный ИМ и 17,6% умерли.

Таким образом, у пациентов группы терапевтического обучения и активного амбулаторного контроля, имеющих высокую приверженность приему ИАПФ, β-блокаторов и антагонистов альдостерона, к 3-му году наблюдения число случаев декомпенсации ХСН, летальных исходов, общее число ССО было меньше, чем в группе стандартного ведения.

По кривым времени наступления неблагоприятных событий (Каплана–Мейера) с анализом достоверности различий по тесту Log-rank установлено, что вероятность развития декомпенсации ХСН у пациентов при активном ведении в течение 3 лет меньше ($p = 0,001$), чем при стандартном ведении (см. рисунок).

Вероятность развития повторного ИМ ($p = 0,21$), летального исхода ($p = 0,15$) у больных обеих групп существенно не различается. То есть при активном амбулаторном контроле отмечены более высокая приверженность терапии ИАПФ/АРА II, β-блокаторами, антагонистами альдостерона, лучшее клиническое состояние и меньше госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, чем у больных группы стандартного ведения.

Для определения возможных патогенетических механизмов, способствующих улучшению клинического состояния и уменьшению ССО у больных, приверженных терапии, у лиц обеих групп, исходно сопоставимых по изучаемым параметрам, изучена в динамике жесткость артериальной стенки.

Установлено, что у больных 1-й группы (активного ведения) СРПВ, брахиальный и аортальный ИА, ПСК ПВ больше, а время возврата ПВ и ПДК ПВ меньше ($p < 0,05$), чем в группе контроля (здоровые люди, сопоставимые по возрасту и полу с больными ХСН); табл. 2.

При этом у пациентов 1-й группы в течение 3 лет наблюдения отсутствовала динамика СРПВ, систолического давления в аорте, брахиального и аортального ИА, времени изгнания крови из ЛЖ, ПСК и ПДК ПВ, и только через 3 года наблюдения значимо уменьшилось время возврата ПВ, что является

Таблица 1
Частота развития ССО у больных ХСН обеих групп при динамическом наблюдении; n (%)

Параметр	1-я группа			2-я группа		
	через 1 год (n=106)	через 2 года (n=101)	через 3 года (n=101)	через 1 год (n=103)	через 2 года (n=98)	через 3 года (n=85)
Общее число ССО	25 (23,5)	32 (31,7)	38 (37,6)	53 (51,4)	62 (63,2)	70 (82,3)
Усугубление ХСН	15 (14,1)	17 (16,8)	19 (18,8)	33 (32)	38 (38,7)	43 (50,5)
Повторный ИМ	3 (2,8)	7 (6,9)	9 (8,9)	9 (8,7)	11 (11,2)	12 (14,1)
Летальный исход	7 (6,6)	8 (7,9)	10 (9,9)	11 (10,6)	13 (13,2)	15 (17,6)

свидетельством прогрессирования повышения жесткости артериальной стенки.

Динамика показателей жесткости артериальной стенки у больных ХСН 2-й группы (стандартного ведения) представлена в табл. 3.

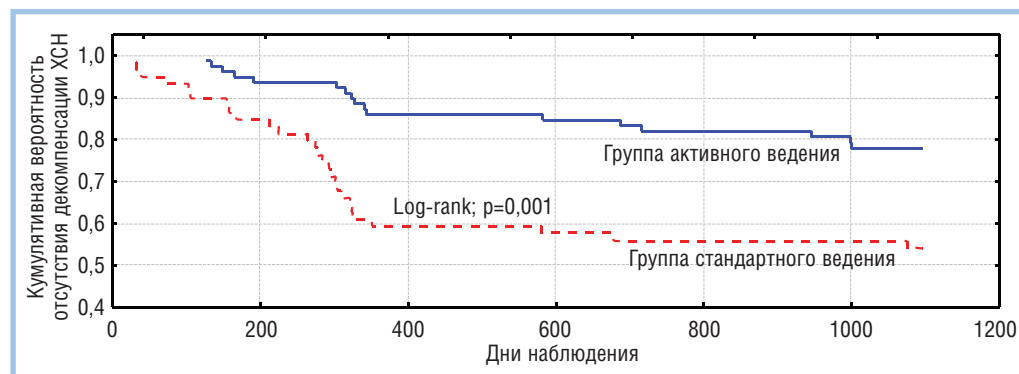
Установлено, что в течение 3 лет наблюдения у больных обеих групп СРПВ, брахиальный и аортальный ИА, ПСК ПВ были больше, а время возврата ПВ и ПДК ПВ – меньше соответствующих показателей лиц группы контроля. С 1-го года наблюдения у больных 2-й группы (стандартного ведения)

уменьшается время изгнания крови из ЛЖ по сравнению с таковым в контроле ($p < 0,05$), со 2-го года наблюдения систолическое давление в аорте становится больше, чем в контроле ($p < 0,05$), и в отсутствие приверженности рекомендованной терапии с 1-го года наблюдения СРПВ больше, а время возврата ПВ – меньше исходных показателей ($p < 0,05$). К 3-му году существенно увеличивается брахиальный ИА ($p < 0,05$).

У больных группы стандартного ведения СРПВ в 1-й год составила $12,1 \pm 3,1$ м/с, во 2-й – $12,9 \pm 2,6$ м/с, в 3-й – $13,5 \pm 2,0$ м/с, а брахиальный ИА в 3-й год наблюдения составил $7,5 \pm 20,9\%$, что больше соответствующих параметров пациентов группы активного ведения: соответственно $10,5 \pm 2,9$; $11,4 \pm 2,8$; $11,6 \pm 2,5$ м/с и $3,6 \pm 25,2\%$.

Таким образом, отсутствие приверженности назначенной терапии у больных группы стандартного ведения способствовало значимому повышению показателей жесткости магистральных артерий по сравнению как с исходными данными, так и с показателями пациентов группы активного ведения.

Пациенты исследуемых групп проходили однотипное обучение; различия заключались в организации амбулаторного наблюдения. Низкую приверженность лечению больные группы стандартного ведения объясняли отсутствием кардиолога в поликлинике, назначением врачом поликлиники не всех групп лекарственных средств, недооценкой степени тяжести своего состояния, утратой знаний, полученных при обучении. Напротив, сочетание обучения и амбулаторного ведения больных ХСН в течение 3 лет способствовало высокой приверженности пациентов терапии, улучшению их клинического состояния, уменьшению числа госпитализаций, обу-



Кривые кумулятивных вероятностей (Каплана–Мейера) отсутствия декомпенсации ХСН в группах активного и стандартного ведения (Log-rank, $p=0,001$)

Показатели жесткости артерий у больных ХСН 1-й группы в течение 3 лет наблюдения (M±SD)

Таблица 2

Показатель	Больные с ХСН				Контроль (n=55)
	исходно (n=106)	через 1 год (n=60)	через 2 года (n=56)	через 3 года (n=52)	
СРПВ, м/с	10,4±3,1*	10,5±2,9*	11,4±2,8*	11,6±2,5*	8,7±1,9
Систолическое давление в аорте, мм рт. ст.	121,9±29,1	120,8±25,2	122,1±29,0	121,3±29,2	116,8±10,2
ИА брахиальный, %	-3,7±27,3*	-3,8±27,1*	-3,5±25,0*	-3,6±25,2*	-27,7±20,4
ИА аортальный, %	30,0±12,5*	30,1±11,9*	29,7±12,2*	29,4±11,4*	20,8±8,6
Время изгнания крови из ЛЖ, с	297,0±27,0	295,4±24,2	295,5±24,1	296,5±25,3	302,8±25,0
Время возврата ПВ, с	110,8±37,1*	102,2±29,2*	100,2±28,1*	98,5±26,2*,#	126,3±32,1
ПСК, %	52,5±5,8*	54,7±6,9*	55,3±8,0*	55,2±7,6*	48,6±6,5
ПДК, %	47,6±5,7*	46,9±7,1*	45,6±7,7*	45,0±7,2*	51,5±6,1

Примечание. Достоверность различий здесь и в табл. 3: * – с группой контроля; # – с исходным уровнем; $p < 0,05$.

Показатели жесткости артерий у больных ХСН 2-й группы в течение 3 лет наблюдения (M±SD)

Таблица 3

Показатель	Больные с ХСН				Контроль (n=55)
	исходно (n=103)	через 1 год (n=56)	через 2 года (n=52)	через 3 года (n=48)	
СРПВ, м/с	10,8±3,2*	12,1±3,1*,#	12,9±2,6*,#	13,5±2,0*,#	8,7±1,9
Систолическое давление в аорте, мм рт. ст.	121,5±30,0	123,2±30,1	128,4±22,2*	128,0±20,2*	116,8±10,2
ИА брахиальный, %	-3,9±27,6*	2,5±24,5*	5,8±22,4*	7,5±20,9*,#	-27,7±20,4
ИА аортальный, %	29,7±11,6*	31,7±12,2*	31,8±11,9*	31,2±11,2*	20,8±8,6
Время изгнания крови из ЛЖ, с	296,6±26,1	290,0±27,0*	292,1±26,2*	292,4±25,1*	302,8±25,0
Время возврата ПВ, с	110,4±30*	100,3±27,1*,#	100,4±27,2*,#	97,3±27,2*,#	126,3±32,1
ПСК, %	51,9±5,4*	53,8±6,9*	55,3±8,1*	55,2±6,6*	48,6±6,5
ПДК, %	48,6±5,5*	47,1±7,2*	45,4±7,7*	45,3±7,1*	51,5±6,1

словленных декомпенсацией ХСН, и замедлению прогрессирования нарушений жесткости артериальной стенки.

Повышение СРПВ у больных группы стандартного ведения в течение 3 лет наблюдения можно объяснить увеличением как прямого (вследствие увеличения толщины комплекса интима–медиа и наличия атеросклеротических бляшек), так и отраженного компонента ПВ, обусловленного прогрессированием эндотелиальной дисфункции [10]. Раннее появление отраженной ПВ и наложение ее на ударную волну способствует повышению САД, замедлению прямого потока, преждевременному завершению сокращения желудочков и повышению нагрузки на ЛЖ. Вероятно, это и является одним из факторов, способствующих ухудшению у больных этой группы систолической функции ЛЖ и прогноза.

Таким образом, программа обучения и активного амбулаторного ведения в течение 3 лет больных ХСН, развившейся после ИМ, способствовала высокой приверженности пациентов терапии, улучшению их клинического состояния и уменьшению числа госпитализаций, обусловленных декомпенсацией ХСН, и, напротив, отсутствие приверженности терапии способствует прогрессированию нарушений жесткости артериальной стенки, что является одним из факторов ухудшения систолической функции ЛЖ и прогноза у больных ХСН, развившейся после ИМ.

Литература

1. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН // Сердечная недостаточность. – 2006; 3: 112–5.
2. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН (ч. 2) // Сердечная недостаточность. – 2006; 7 (3): 3–7.
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2009; 2: 64–106.
4. Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
5. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Банщиков Г.Т. Влияние специализированных форм активного амбулаторного ведения на функциональный статус, качество жизни и показатели гемодинамики больных с выраженной сердечной недостаточностью. Результаты Российской программы «ШАНС» // Сердечная недостаточность. – 2007; 8 (3): 112–6.
6. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / М., 1993; с. 347.
7. Rumsfeld J., Masoudi F. Heart Failure disease management works, but will it succeed? // Eur. Heart J. – 2004; 25: 1565–7.
8. Guyatt G., Sullivan M., Thompson P. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure // Can. Med. Assoc. J. – 1985; 132: 919–23.
9. Stromberg A. The crucial role of patients education in heart failure // Eur. J. Heart Fail. – 2005; 7: 363–9.
10. Gonseth J., Guallar-Castillon P. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports // Eur. Heart J. – 2004; 25: 1570–95.

CLINICAL VALUE OF ARTERIAL RIGIDITY IN PATIENTS WITH PRIOR MYOCARDIAL INFARCTION

*N. Kosheleva, MD; T. Ermakova; Professor A. Rebrov, MD
V.I. Razumovsky Saratov State Medical University*

The paper gives the results of an investigation assessing arterial rigidity, clinical status, and prog-nosis in the active and standard management of patients with prior myocardial infarction and symptoms of chronic heart failure.

Key words: arterial rigidity, prior myocardial infarction.