

*Е.С. Бурлова*  
**АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ**

*ГОУ ВПО им. Н.Н. Бурденко Росздрава*

**Резюме.** Показаны результаты исследования динамики клинических, инструментальных и нейрогуморальных факторов у пациентов с хронической сердечной недостаточности в течение года наблюдения. Результаты, полученные автором не только уточнили основные механизмы развития болезни, но и позволили создать математическую модель для прогнозирования развития хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность; прогнозирование исходов заболевания.

**Актуальность.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также одной из наиболее частых причин госпитализаций [1]. Распространенность ХСН не только неуклонно возрастает, при этом по прогнозам экспертов к 2010 году абсолютный прирост числа больных ХСН должен превысить 20%. Уже через год после развития ХСН в живых остается 50-70% больных и лишь меньшая их часть переживает 5-летний период. Для всех случаев ХСН независимо от причины и функционального класса ежегодная смертность составляет 10%; 5-летняя смертность – 62% среди мужчин и 43% среди женщин [2]. Все это определяет необходимость поиска новых эффективных путей ранней диагностики и определения предикторов прогрессирования ХСН на ранних стадиях.

Цель работы - прогнозирование клинического течения ХСН на ранних стадиях у больных пожилого возраста.

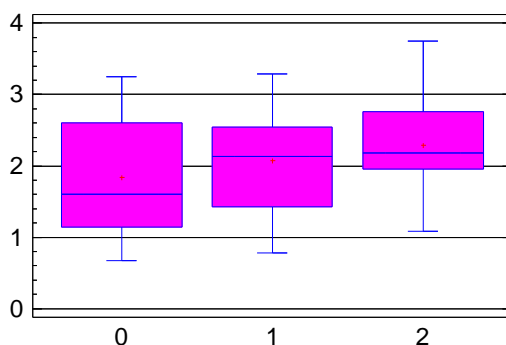
**Материал и методы исследования.** В исследование было включено 39 мужчин и 38 женщин (средний возраст  $66,38 \pm 0,49$  лет), у которых основной причиной ХСН была ишемическая болезнь сердца (ИБС) и/или артериальная гипертензия (АГ). Давность ХСН составила  $2,08 \pm 0,11$  лет. Все больные получали стандартную терапию указанных заболеваний и ХСН. Пациентов наблюдали в течение 1 года, клинико-инструментальное и лабораторное обследование проводили на этапе включения в исследование, через 6 и 12 мес. терапии. АГ II стадии была у 63 больных (81,8%), ИБС, стабильная стенокардия напряжения – у 55 (71,4%), 28 человек (36,4%) перенесли ранее острый крупноочаговый инфаркт миокарда; повторный инфаркт миокарда наблюдался у 11 (14,3%) пациентов. При оценке тяжести ХСН по NYHA (классификация Нью-Йоркской Ассоциации Сердца) I ФК выявлен у 8 (10,4%), II ФК – у 69 (89,6%) пациентов. Из сопутствующих заболеваний хроническая обструктивная болезнь легких выявлена у 20 (25,9%) больных, анемический синдром – у 11 (14,3%), синдром гипотиреоза – у 11 (14,3%) человек.

Всем больным при включении в исследование, через 6 и 12 месяцев проводилось комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование с анализом жалоб, данных анамнеза и объективных методов исследования. Всем пациентам проводились лабораторные обследования, включающие общие анализы крови и мочи, определение глюкозы, общего холестерина и его фракций, билирубина, мочевины, креатинина, калия, натрия, магния плазмы крови.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась с помощью теста 6-минутной ходьбы и тредмилл-системы фирмы Del Mar Avionics (США), с использованием модифицированного протокола Bruce. Двумерная ЭхоКГ проводилась на эхокардиографе фирмы Siemens «Sonoline G 50» (Германия). Всем больным, включенным в исследование, определяли эндотелин-1 (N – 0,13-0,52 пмоль/л), мозговой (МНП) (N – 23-86 пг/мл) и предсердный натрийуретический пептид (ПНП) (N – 0,72-2,9 пмоль/л), альдостерон (N – 25-315 пг/мл). Содержание нейrogормонов и цитокинов определяли иммуноферментными методами с использованием тест-систем Victor, Pribori Oy (2005).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATGRAPHICS 5.1 Plus for Windows с применением параметрических и непараметрических критериев. При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака в подгруппах с учетом критерия Шапиро-Уилкса. Нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для анализа зависимостей использовали дисперсионный и регрессионный анализ. Адекватность модели считалась статистически достоверной при  $p < 0,05$ .

**Полученные результаты и их обсуждение.** Оценка нейро-гуморального континуума у больных ХСН выявила следующие закономерности. Мозговой натрийуретический пептид (МНП) превышал нормальные значения у всех пациентов, его средний уровень составил  $503,7 \pm 19,7$  пг/мл. Аналогичная закономерность выявлена для предсердного натрий-уретического пептида и эндотелина-1 – у всех пациентов он был повышен и составил  $5,48 \pm 0,11$  и  $1,84 \pm 0,09$  пмоль/л (табл. 1).



**Рис. 1. Средние значения уровня эндотелина-1 и их 95%-доверительные интервалы у больных ХСН до (0), через 6 мес. (1) и через 1 год наблюдения (2)**

Уровень альдостерона не превышал нормальные значения у 39 пациентов (50,7%). Анализ клинического течения ХСН через 1 год наблюдения позволил выявить следующие закономерности. Все 8 пациентов, имевших I ФК ХСН, снизили толерантность к физической нагрузке до II ФК ХСН, что свидетельствовало о прогрессировании заболевания. Исследование эхокардиографических параметров показало достоверное снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка в целом по группе с  $53,13 \pm 0,32$  до  $50,77 \pm 0,22$  мл ( $F=20,11$ ;  $p=0,00001$ ). Оценка динамики уровня альдостерона, эндотелина, мозгового (МНП) и предсердного натрий-уретического пептидов (ПНП) выявило достоверное повышение уровня эндотелина-1 ( $F=8,08$ ,  $p=0,0004$  соответственно) (рис. 1), в то время как МНП, ПНП, уровень альдостерона статистически значимо не изменился.

Таким образом, гуморальным фактором, наиболее чувствительным в плане оценки прогрессирования ХСН у лиц пожилого возраста с сопутствующей патологией, является уровень эндотелина-1, который необходимо учитывать при разработке диагностических алгоритмов у данного контингента больных.

Помимо этого, у пациентов произошло достоверное повышение уровня калия  $K^+$  и снижение уровня  $Mg^{2+}$  сыворотки с  $4,03 \pm 0,09$  ммоль/л и  $0,51 \pm 0,03$  ммоль/л до  $4,22 \pm 0,06$  и  $0,43 \pm 0,02$  ммоль/л соответственно ( $F=8,55$ ;  $p=0,0003$  и  $F=4,17$ ;  $p=0,0167$ ). Корреляционный анализ выявил достоверную обратную корреляционную связь между уровнем  $Mg^{2+}$  и  $K^+$  сыворотки крови и уровнем альдостерона в течение 1 года наблюдения ( $r_x=0,44$ ,  $p=0,0087$  и  $r_x=0,40$ ,  $p=0,0001$ ), что объясняется механизмом действия этого гормона, основанном на задержке ионов натрия и выделении ионов калия и магния.

**Таблица 1**

**Динамика нейро-гуморальных показателей у больных ХСН в течение годового наблюдения**

Показатели	До терапии, n=77	Через 6 мес. наблюдения, n=77	Через 1 год наблюдения, n=70
Альдостерон, пг/мл	$310,9 \pm 8,85$	$298,0 \pm 5,94$	$311,7 \pm 5,57$
МНП, пг/мл	$503,7 \pm 19,7$	$533,1 \pm 16,1$	$504,8 \pm 10,2$
ПНП, пмоль/л	$5,48 \pm 0,11$	$5,55 \pm 0,09$	$5,65 \pm 0,07$
Эндотелин-1, пмоль/л	$1,84 \pm 0,09$	$2,07 \pm 0,08$	$2,29 \pm 0,06^*$

\* -  $p < 0,05$  – различия достоверны через 1 год терапии

Поскольку на начальном этапе исследования нормальный уровень альдостерона имело 39 пациентов, представляло интерес проследить динамику этого показателя в

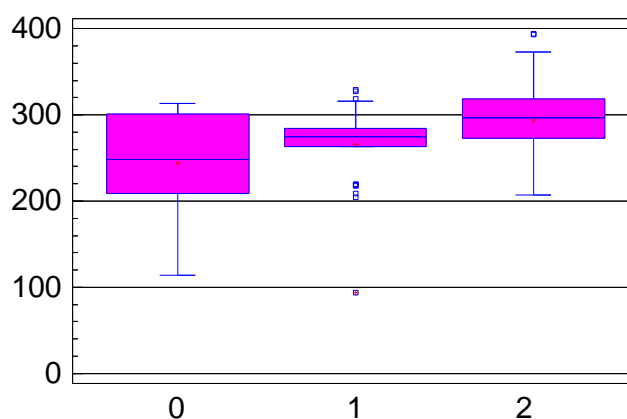
этой группе, поскольку достоверных изменений этого показателя в целом по группе (n=77) в течение 1 года наблюдения не произошло (табл. 1). Для этого мы разделили основную группу на 2 подгруппы, в первую вошли лица с исходно нормальными значения альдостерона (n=39), во вторую – с повышенным уровнем этого гормона (n=38). В подгруппе больных (n=39) с исходно нормальными значениями альдостерона было 6 пациентов (15,4%) с I ФК ХСН, в то время как в подгруппе больных с повышенными значениями альдостерона – 2 (5,3%) (n=38). Однако по критерию  $\chi^2$  достоверных различий между сравниваемыми подгруппами выявлено не было ( $\chi^2=2,12$ ,  $p=0,1456$ ). Дисперсионный анализ показал, что в первой подгруппе больных в течение 12 мес. наблюдения произошло достоверное повышение уровня альдостерона с  $244,2 \pm 11,1$  пг/мл до  $293,7 \pm 8,8$  пг/мл ( $F=5,36$ ,  $p=0,0060$ ). Анализируемый показатель превысил нормальные значения у 8 человек из 39 пациентов (20,5%).

**Таблица 2**

***Динамика показателей электролитного обмена у больных ХСН в течение годового наблюдения***

Показатели	До терапии n=77	Через 6 мес. наблюдения, n=77	Через 1 год наблюдения, n=70
Na, ммоль/л	144,1±0,51	142,5±0,48	143,9±0,48
K, ммоль/л	4,03±0,09	3,83±0,05	4,22±0,06*
Mg, ммоль/л	0,51±0,03	0,47±0,02	0,43±0,02*

\* -  $p < 0,05$  – различия достоверны через 1 год терапии



***Рис. 2. Средние значения уровня альдостерона и их 95%-доверительные интервалы в первой подгруппе больных ХСН до наблюдения (0), через 6 мес. (1) и через 1 год терапии***

Далее мы проанализировали динамику других нейро-гуморальных факторов и эхокардиографических параметров в этой группе больных ХСН. Оказалось, что в начале исследования уровень МНП, ПНП и эндотелина-1 у этих пациентов также был

достоверно ниже и составил  $430,8 \pm 24,9$  пг/мл,  $4,93 \pm 0,12$  пмоль/л и  $1,40 \pm 0,09$  п/моль/л соответственно, в то время как в группе больных с высокими значениями альдостерона эти показатели были достоверно выше –  $583,4 \pm 28,1$  пг/мл,  $5,99 \pm 0,14$  пмоль/л и  $2,32 \pm 0,11$  п/моль/л соответственно ( $p < 0,0001$ ). Исходный уровень альдостерона оказывал значимое влияние на фракцию выброса левого желудочка ( $F=13,25$ ,  $p=0,0005$ ), и диастолическую дисфункцию ( $F=5,67$ ,  $p=0,0201$ ). На основании полученных закономерностей с применением регрессионного анализа нами построена модель, позволяющая предсказывать изменение фракции выброса (ФВ) левого желудочка в зависимости от нейро-гуморального континуума в процессе прогрессирования ХСН у лиц пожилого возраста с учетом исходно нормальных значений альдостерона – гормона, ответственного за развитие интерстициального и периваскулярного фиброза (а значит и процессы дезадаптивного ремоделирования) у пациентов с ХСН. Модель имеет вид:  $ФВ = 56,8404 - 0,887684 * \text{Эндотелин-1} - 0,00320882 * \text{ПНП} - 0,00343465 * \text{МНП} - 0,00689534 * \text{Альдостерон}$  и является статистически значимой на 99%-ном доверительном интервале.

Для прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка применили логистический регрессионный анализ, который позволил создать модель, корректно определяющую вероятность этого события (0 – нет, 1 – развитие диастолической дисфункции левого желудочка). Итак, модель имеет вид:  $\text{Prob (event)} = \exp(\eta) / (1 + \exp(\eta))$ , где  $\text{Prob (event)}$  – вероятность развития диастолической дисфункции,  $\eta = -10,1323 + 0,68008 * \text{Эндотелин-1} + 0,00748871 * \text{Альдостерон} - 0,00765749 * \text{МНП} + 0,465585 * \text{ПНП} + 0,132481 * \text{АГ}=1$ , ( $p=0,0004$ ).

Таким образом, на основе системного анализа в исследовании было установлено, что при прогнозировании прогрессирования ХСН наиболее чувствительным методом является определение уровня эндотелина-1, а при планировании эффективной системы лечебно-профилактических мероприятий при ХСН у больных пожилого возраста с сопутствующей патологией и исходно нормальными значениями уровня альдостерона, необходимо включать в схемы терапии конкурентный антагонист этого гормона – спиронолактон.

**Выводы.** У больных ХСН пожилого возраста на ранних стадиях в течение 1 года наблюдения отмечается достоверное повышение уровня эндотелина-1, являющегося наиболее чувствительным показателем и характеризующим развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции.

С учетом роли альдостерона и его динамики при прогрессировании ХСН перспективным подходом к профилактике ХСН на ранних стадиях является исследование лечебного эффекта конкурентного антагониста альдостерона – спиронолактона.

**Литература.**

1. Мареев В.Ю. Сердечная недостаточность и желудочковые нарушения ритма сердца: проблемы лечения / В.Ю. Мареев // Кардиология. – 1996. – № 12. – С. 4-12.
2. Congestive heart failure due to diastolic or systolic dysfunction. Frequency and patient characteristics in an ambulatory setting / P.M. Diller [et al.] // Arch. Fam. Med. – 1999. – Vol. 18. – P. 414-420.

*Abstract*

**E.S. Burlova**

**PREDICTION OF EARLY DEVELOPMENT OF CHRONIC HEART FAILURE IN  
ELDERLY PATIENTS**

The N.N. Burdenko VSMA

The article describes the results of dynamics investigation of clinical, instrumental and neurohumoral factors among the chronic heart failure (CHF) patients during the year of medical observation. The results, proposed by the author reveal not only the major mechanisms of development, but also allow working out the forecasting models of CHF.

Key words: chronic intimate insufficiency; forecasting of outcomes of disease.