

Т. В. АЛЕЙНИКОВА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СУММАРНОГО ЧИСЛА ИНСУЛЬТОВ, ИНФАРКТОВ МИОКАРДА И ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

**Цель исследования.** Разработать метод среднесрочного прогнозирования суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов у пациентов с артериальной гипертензией II степени (риск 2—3) с учетом оценки показателей вариабельности и турбулентности сердечного ритма, параметров левого предсердия, левого желудочка.

**Материал и методы.** В исследование вошли 214 пациентов с артериальной гипертензией II степени в возрасте от 35 до 70 лет: 121 (56,5%) женщина и 93 (43,5%) мужчины. Для оценки показателей вариабельности и турбулентности сердечного ритма всем пациентам было проведено холтеровское мониторирование. Параметры левого предсердия и левого желудочка оценивали при проведении электро- и эхокардиографии. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA 10.0 и IBM SPSS STATISTICS 23.

**Заключение.** Разработанный метод среднесрочного прогноза суммарного числа инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов может быть использован для индивидуализации оценки риска, что поможет усовершенствовать лечебно-профилактические мероприятия и улучшить результаты лечения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, вариабельность сердечного ритма, турбулентность сердечного ритма, фракция выброса, индекс массы миокарда левого желудочка, неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

**Objective.** To develop a method for medium-term forecasting of the total number of strokes, myocardial infarctions, and fatal outcomes in patients with arterial hypertension, grade II (risk 2-3) taking into account the assessment of the heart rate variability and turbulence, the left atrial, and the left ventricular parameters.

**Materials and methods.** The study included 214 patients with arterial hypertension of grade II degree aged 35 to 70 years including 121 women (56.5%) and 93 men (43.5%). Holter monitoring was conducted in all patients to assess the heart rate variability and turbulence. The left atrium and the left ventricle parameters were evaluated during electrocardiography and echocardiography. The statistical analysis of the results has been made using the STATISTICA 10.0 and IBM SPSS STATISTICS 23 analytical packages.

**Conclusion.** The method developed for medium-term prognosis of the total number of myocardial infarctions, strokes, deaths can be used to individualize the risk assessment helping to improve the treatment and preventive actions and make better the treatment outcomes.

**Key words:** arterial hypertension, heart rate variability, heart rate turbulence, ejection fraction, left ventricular mass index, adverse cardiovascular events.

HEALTHCARE. 2018; 9: 24—28.

FORECASTING TOTAL NUMBER OF STROKES, HEART ATTACKS AND LETHAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

T. V. Aleynikova

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных заболеваний, ассоциированных с развитием инфарктов миокарда, мозговых инсультов, летальных исходов [1, 2]. Вероятность развития инфарктов миокарда или мозговых инсультов находится в прямой зависимости от уровня артериального давления (АД), большое значение имеют сопутствующие заболевания и патологические состояния, наличие в анамнезе эпизодов нарушения ритма, нестабильной стенокардии, гипертонических кризов, перенесенных ранее инфарктов миокарда, инсультов.

Прогнозирование даст возможность выделить группу пациентов, имеющих высокий риск

развития неблагоприятных исходов, выявить нуждаемость в коррекции лечебно-профилактических мероприятий [3, 4]. Существующих методов прогноза явно недостаточно. Необходимость их совершенствования, а также создания новых обосновывается появлением как все более точных методов обследования, так и новых лекарственных средств и схем их применения. В настоящее время для пациентов с АГ более детально разработаны методы прогноза на ближайшие 10 лет. Однако более актуальны среднесрочные прогнозы на ближайшие 1—3 года, которые позволяют выделить группу пациентов с наиболее ранним развитием неблагоприятных событий, но

имеющих достаточно времени для модификации и повышения эффективности лечения.

Для совершенствования прогнозов рационально использовать метод холтеровского мониторирования (ХМ), включающий диагностику вегетативного дисбаланса путем анализа вариабельности (ВСР) и турбулентности сердечного ритма (ТСР).

У лиц, страдающих АГ, оценка изменений ВСР позволяет выявить как повышение симпатического, так и снижение парасимпатического тонуса, что рассматривается в качестве одного из важных механизмов развития АГ [5, 6]. Низкие показатели ВСР ассоциированы с повышенным риском и являются маркером многих патологических состояний, в том числе прогностическим показателем, увеличивающим риск смерти [7, 8].

ТСР позволяет оценить риск возникновения внезапной смерти у пациентов с желудочковыми аритмиями. Очевидна существующая сильная корреляция между параметрами ТСР и другими показателями автономной нервной системы. Патологические изменения параметров ТСР являются наиболее сильным фактором риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти у пациентов с АГ [12—14].

Цель исследования — разработать метод среднесрочного прогнозирования суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов у пациентов с АГ II степени (риск 2—3) с учетом оценки показателей ВСР и ТСР, параметров левого предсердия, левого желудочка.

### Материал и методы

В проспективное исследование, включающее ретроспективный сбор данных, вошли 214 пациентов с АГ II степени ГУЗ «Гомельская городская поликлиника № 1», «Гомельская городская больница № 3». Из них 121 (56,5%) женщина и 93 (43,5%) мужчины в возрасте 35—70 ( $57,7 \pm 7,6$ ) лет. У 173 (80,8%), по данным ХМ, были зарегистрированы желудочковые нарушения ритма, позволяющие рассчитать и оценить параметры ТСР. Диагноз АГ установлен на основании клинического обследования, а также исключения симптоматической АГ. Высокий риск отмечался у 166 (77,6%) пациентов, средний — у 29 (13,5%). У 19 (8,9%) пациентов в возрасте 60—70 лет на момент исследования имела место стабильная стенокардия напряжения II функционального класса.

Критерии включения пациента в исследование: наличие АГ II степени и обязательная регистрация синусового ритма на ЭКГ.

Критерии исключения из исследования: АГ I и III степени; симптоматические АГ; постоянная форма фибрилляции предсердий; нестабильная стенокардия или стабильная стенокардия напряжения III—IV функционального класса; хроническая сердечная недостаточность III—IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА); сахарный диабет, патология щитовидной железы, патология желудочно-кишечного тракта (хроническая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит), органические и функциональные заболевания центральной нервной системы; заболевания дыхательной системы (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), острые инфекционные и обострения хронических заболеваний.

Клиническое обследование состояло из сбора жалоб, анамнеза, данных объективного обследования, оценки антропометрических данных, лабораторных методов исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, включающий определение уровня общего холестерина, липидного спектра, общего белка, общего билирубина, мочевины и креатинина крови).

Инструментальные методы исследования включали ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, эхокардиографию (эхоКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

ХМ выполняли для уточнения характера предполагаемых аритмических событий на фоне приема пациентами гипотензивной терапии. Полученные данные использовали для анализа ВСР и ТСР. Анализировали следующие временные (time domain) параметры ВСР: SDNN (мс) — стандартное отклонение всех анализируемых RR-интервалов; SDNNi (мс) — среднее значение стандартных отклонений за 5-минутные периоды; SDANNi (мс) — стандартное отклонение усредненных за 5 мин значений RR-интервалов; RMSSD (мс) — квадратный корень суммы разностей последовательных RR-интервалов; pNN50 (%) — процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мс.

Одной из важных технологий в оценке ВСР является анализ ТСР после желудочковых

экстрасистол. Метод основан на оценке способности систем автономной регуляции ритма (в первую очередь барорефлекторной) к быстрой компенсации внутрисердечных гемодинамических изменений, вызванных желудочковыми нарушениями ритма сердца. Выделяют два независимых друг от друга параметра ТСР: onset (ТО) — начало турбулентности — отражает период тахикардии; slope (TS) — наклон турбулентности — отражает период брадикардии. Значения  $TO < 0\%$  и  $TS > 2,5$  мс/RR являются нормальными, а  $TO > 0\%$  и  $TS < 2,5$  мс/RR — патологическими [9—11]. Таким образом, физиологическим ответом на желудочковую экстрасистолу считается учащение синусового ритма, следующее за его кратковременным урежением.

Турбулентность рассчитывали с помощью автоматизированного программного метода, основанного на определении различий в продолжительности RR-интервала, следующего после желудочковой экстрасистолы.

Гипертрофию левого желудочка уточняли при проведении ЭКГ и эхоКГ.

Пациенты получали лечение в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии (2010).

Из 214 пациентов 128 получали лизиноприл в дозе 10—20 мг/сут; 44 — эналаприл в дозе 10—40 мг/сут; 7 — лозартан в дозе 50 мг/сут; 80 — амлодипин 5—10 мг/сут; 5 — верапамил 40 мг/сут; 82 — метопролол 25—50 мг/сут или бисопролол 2,5—10,0 мг/сут; 14 — карведилол 6,25—25,00 мг/сут; 135 — гидрохлортиадид 25—50 мг/сут или индапамид 2,5 мг/сут. Один препарат получали 13,1% пациентов; комбинированную антигипертензивную терапию двумя препаратами проходили 44,4%; тремя — 38,8%; четырьмя — 3,7%.

Длительность наблюдения составила  $2,6 \pm 1,3$  года. В конце наблюдения на основании анализа историй болезни, амбулаторных карт, результатов патологоанатомических вскрытий оценивали суммарное число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA 10.0; ROC-анализ — с использованием IBM SPSS STATISTICS 23. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений ( $M \pm \sigma$ ).

Достоверным считали уровень значимости  $p < 0,05$ .

Математическое моделирование проводили с использованием логит-регрессионного анализа. Качество модели прогноза развития неблагоприятных исходов оценивали при проведении ROC-анализа, рассчитывали значения AUC (Area Under Curve — площадь под ROC-кривой).

### Результаты и обсуждение

На основании анализа суммарного числа сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ II степени в течение всего периода наблюдения (медиана 2,5 года) (табл. 1) проведена оценка суммарного числа неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у таких пациентов.

На следующем этапе выделены факторы, ассоциированные с суммарным числом неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (табл. 2).

Выявлены достоверные значимые корреляции между развитием неблагоприятных исходов и наличием в анамнезе эпизодов нестабильной стенокардии ( $\gamma = 0,613$ ;  $p < 0,0001$ ), числом гипертонических кризов ( $\gamma = 0,78$ ;  $p < 0,0001$ ).

С помощью логит-регрессионного анализа ( $\chi^2 = 44,8$ ;  $p = 0,00002$ ) сформулирована модель

Таблица 1

#### Суммарное число сердечно-сосудистых событий у лиц с АГ II степени

Событие	Количество случаев
Обращение в поликлинику	472
Госпитализация	256
Инфаркт миокарда + инсульт	27
Пароксизма ФП	9
Нестабильная стенокардия	20
Гипертонический криз	129
Летальный исход от сердечно-сосудистого заболевания	4
Суммарное число инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов	31

Таблица 2

**Факторы, ассоциированные с суммарным числом неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АГ II степени**

Показатель	M±σ	γ-корреляция	p
ТО, %	-0,798±3,500	0,273 746	0,0088
TS, мс/RR	7,82±7,03	-0,243 930	0,002
Максимальная ЧСС, мин	121,7±20,4	-0,2407	0,0128
Циркадный индекс	1,21±0,10	-0,2052	0,036
Диаметр аорты, мм	30,7±4,6	0,2055	0,0399
Левое предсердие, мм	4,09±0,40	0,2942	0,0032
Конечный диастолический размер	4,96±0,64	0,2914	0,0029
Конечный систолический размер	3,16±0,62	0,3447	0,0004
Фракция выброса, %	66,40±10,16	-0,399 449	0,000 038
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	3,16±0,62	0,226 055	0,019
Масса миокарда левого желудочка, г	251,40±105,99	0,263 401	0,006

прогноза развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов для пациентов с АГ II степени:

$$Y = 6,1 + 0,16 \cdot X_{ТО} - 0,05 \cdot X_{TS} - 1,58 \cdot X_{ЦИ} - 0,04 \cdot X_{Макс.ЧСС} - 0,04 \cdot X_{ДА} + 0,09 \cdot X_{ЛП} + 0,13 \cdot X_{КДР} - 0,1 \cdot X_{КСР} - 0,1 \cdot X_{ФВ} - 0,02 \cdot X_{ММЛЖ} + 0,01 \cdot X_{иММЛЖ} + 1,07 \cdot X_{НС} + 1,96 \cdot X_{ГК},$$

где Y — вероятность развития события; X<sub>ТО</sub> — значение параметра ТО, %, полученное при анализе результатов ХМ; X<sub>TS</sub> — значение параметра TS (мс/RR); X<sub>ЦИ</sub> — значение циркадного индекса по данным ХМ (отношение средней дневной к средней ночной ЧСС, у.е.); X<sub>Макс.ЧСС</sub> — значение максимальной частоты сердечных сокращений по данным ХМ (мин); X<sub>ДА</sub> — диаметр аорты по данным эхоКГ (мм); X<sub>ЛП</sub> — размеры полости левого предсердия (мм); X<sub>КДР</sub> — размер левого желудочка в состоянии покоя (мм); X<sub>КСР</sub> — размер левого желудочка во время сокращения (мм); X<sub>ФВ</sub> — значение фракции выброса левого желудочка (%); X<sub>ММЛЖ</sub> — значение массы миокарда левого желудочка (г); X<sub>иММЛЖ</sub> — индекс массы миокарда левого желудочка (г/м<sup>2</sup>); X<sub>НС</sub> — наличие или отсутствие в анамнезе эпизодов нестабильной стенокардии; X<sub>ГК</sub> — наличие или отсутствие в анамнезе перенесенных гипертонических кризов.

Доля правильно классифицированных случаев составила 89,02%. Чувствительность метода — 66,7%, специфичность — 96,6%.

Риск развития неблагоприятного события (инфаркт миокарда + мозговой инсульт) определяли по формуле

$$p = e^Y / (1 + e^Y),$$

где e = 2,72.

Низкий риск развития событий отмечали при p ≤ 0,25, средний — при p = 0,26–0,75 и высокий — при p ≥ 0,76 (обычно до 0,5; 0,5–0,75; более 0,75).

Для оценки прогностической ценности показателей в сформированной модели прогноза рассчитаны значения AUC (табл. 3).

С учетом полученных значений AUC прогностическая ценность сформированной модели прогнозирования суммарного числа неблагоприятных исходов у пациентов с АГ II степени может быть оценена как средняя.

По результатам проведенного исследования пациентов с АГ II степени разделили на 3 группы: с низким среднесрочным риском развития суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов —

Таблица 3

**Оценка модели прогнозирования суммарного числа неблагоприятных исходов по значению AUC**

Показатель	Интервал AUC	Качество модели
ТО, %	0,64	Среднее
TS, мс/RR	0,62	Среднее
Максимальная ЧСС, мин	0,62	Среднее
Циркадный индекс	0,60	Среднее
Диаметр аорты, мм	0,60	Среднее
Левое предсердие, мм	0,64	Среднее
Конечный диастолический размер	0,64	Среднее
Конечный систолический размер	0,67	Среднее
Фракция выброса, %	0,69	Среднее
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	0,61	Среднее
Масса миокарда левого желудочка, г	0,63	Среднее
Нестабильная стенокардия	0,62	Среднее
Гипертонический криз	0,72	Хорошее

169 (79%) пациентов; со средним риском — 31 (14,5%) пациент; с высоким — 14 (6,5%).

### Выводы

1. Выявлены достоверные корреляции между фактом развития у пациентов с АГ II степени в ближайшие 2,6±1,3 года суммарного числа инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов и величиной учащения синусового ритма после желудочковой экстрасистолы, интенсивностью замедления синусового ритма, следующей за учащением, циркадным индексом, максимальной ЧСС, зарегистрированной при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ.

2. Определено, что суммарное число летальных исходов, инсультов и инфарктов миокарда достоверно коррелирует с размерами левого предсердия, левого желудочка, массой миокарда левого желудочка и его фракций выброса. Имеет место ассоциация между развитием неблагоприятных исходов и наличием в анамнезе эпизодов нестабильной стенокардии, гипертонических кризов.

3. Разработан метод выделения групп пациентов с АГ II степени с высоким (6,5%), средним (14,5%), низким (79%) риском развития суммарного числа инфарктов миокарда, инсультов, летальных исходов, показана достаточная чувствительность и специфичность.

4. Выделение групп пациентов с АГ, имеющих различный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в ближайшие 3—4 года, позволит обосновать необходимость индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий.

#### Контактная информация:

Алейникова Татьяна Васильевна — ст. преподаватель кафедры внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии. Гомельский государственный медицинский университет. Ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель. Сл. тел. +375 232 39-38-52.

Конфликт интересов отсутствует.

### REFERENCES

1. Bounhoure J.-P. Arterial hypertension and coronary artery disease. *J. Hypertens. Res.* 2017; 3(4): 115—20.
2. Albert C. M. Prediction of sudden cardiac death in patients with coronary heart disease: the challenge ahead. *Circ. Cardiovasc. Imag.* 2008; 1: 175—7.
3. Ardashev V. N., Fursov A. N., Konev A. V., et al. Predicting myocardial infarction outcome in arterial hypertension patients. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2004; 2(46): 11—5. (In Russian)
4. Kozlovskiy V. I., Kovtun O. M., Dusova T. N., et al. Opportunities of predicting adverse outcomes in patients with arterial hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2015; 4: 80—4. (in Russian)
5. Aleynikova T. V. Heart rate variability (literature review). *Problemy zdorovia i ekologii.* 2012; 1(31): 17—23. (in Russian)
6. Alieva A. M., Kopelev A. M., Kasatova T. B. Assessment of heart rate variability in arterial hypertension. *Lechebnoe delo.* 2004; 1: 53—9. (in Russian)
7. Billman G. E., Huikuri H. V., Sacha J., Trimmel K. An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications. *Front. Physiol.* 2015; 6: 55.
8. Huikuri H. V., Stein P. K. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Progress Cardiovasc. Dis.* 2013; 6(2): 153—9.
9. Watanabe M. A. Heart rate turbulence. *Ind. Pacing Electrophysiol. J.* 2003; 3: 10—22.
10. Shliakhoto E. V., Berngardt, E. R., Parmon E. V., Tsvetnikova A. A. Heart rate turbulence in risk assessment of sudden cardiac death. *Vestnik aritmologii.* 2004; 38: 49—55. (in Russian)
11. Bauer A., Malik M., Schmidt G., et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(17): 1353—65.
12. Bauer A., Zum C. S., Schmidt G. Heart rate turbulence to guide treatment for prevention of sudden death. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010; 55(6): 531—8.
13. Stein P. K., Barzilay J. I. Abnormal heart rate turbulence predicts cardiac mortality in low, intermediate and high risk older adults. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2011; 22(2): 122—7.
14. Oleynikov V. E., Lukianova M. V., Dushina E. V. Sudden death predictors in patients after myocardial infarction by Holter ECG monitoring. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2015; 3(119): 108—16. (in Russian)

Поступила 02.04.18.