

**Звонова Елена Владимировна**

**«ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА УСИЛЕННОЙ НАРУЖНОЙ  
КОНТРПУЛЬСАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ»**

14.01.05 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва, 2010

**Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении  
высшего профессионального образования «Российский государственный  
медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению  
и социальному развитию»**

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Арутюнов Григорий Павлович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Гендлин Геннадий Ефимович**

доктор медицинских наук, профессор

**Васюк Юрий Александрович**

**Ведущая организация:**

ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс  
Росмедтехнологий» НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова

Защита состоится «15» июня 2010 года в 14.00 часов на заседании  
диссертационного совета Д 208.072.08 при ГОУ ВПО «РГМУ Росздрава» по  
адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «РГМУ  
Росздрава» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Автореферат разослан «11» мая 2010 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**А.К. Рылова**

## **Список основных сокращений**

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛСМ – индекс локальной сократимости миокарда

ИМ – инфаркт миокарда

КЖ – качество жизни

ЛЖ – левый желудочек

МА – мерцательная аритмия

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САС – симпатoadренaловaя система

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УНКП – усиленная наружная контрпульсация

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

ХПН – хроническая почечная недостаточность

NT-proBNP – N-концевой фрагмент proBNP

NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности  
по Нью-Йоркской ассоциации сердца

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Хроническая сердечная недостаточность является наиболее частым и серьезным осложнением сердечно-сосудистых заболеваний. ХСН приводит к потере трудоспособности, уменьшению продолжительности и качества жизни больных и потому, является одной из главных проблем здравоохранения во многих странах мира, в том числе и в России. По данным эпидемиологических исследований распространенность ХСН в странах Европы и США варьирует от 2 до 3%, значительно; и достигая 10% среди лиц старше 60 лет [Dargie H.J. и др., 1997г.]. Распространенность ХСН в европейской части России по данным российского эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН составляет 8,9% случаев [Фомин И.В. и др., 2006г.]. Современное лечение больных ХСН включает диету, физическую дозированную нагрузку, комбинированную медикаментозную терапию и хирургическое лечение. Однако, несмотря на существование различных методов лечения, хроническая сердечная недостаточность остается ведущей причиной госпитализации и смертности кардиологических больных [Агеев Ф.Т. и др., 2004г, Даниелян М.О., 2001г, McDonagh T. и др., 1993г.]. В связи с этим в последние годы интенсивно ведется поиск новых методов лечения, способных влиять на прогрессию ХСН.

В настоящее время вызывает интерес неинвазивный метод вспомогательного кровообращения – метод усиленной наружной контрпульсации (УНКП). Данный метод хорошо зарекомендовал себя в лечении больных со стабильной стенокардией [Agora R.R. и др., 1999г, Lawson W.E. и др., 2006г, Novo G. и др., 2006г.]. В последние годы проведен ряд работ, доказавших, что УНКП приводит к увеличению толерантности к физическим нагрузкам и улучшению качества жизни у больных с ХСН [Малахов В.В. и др., 2008г, Габрусенко С.А. и др., 2005г, Feldman A.M. и др., 2005г.]. Обычно продолжительность курса УНКП у кардиологических больных составляет 35 процедур по 1 часу в сутки, что занимает 7 недель. Это увеличивает сроки госпитализации (если весь курс проводится в стационарных

условиях), для амбулаторных пациентов полноценный 35-дневный курс требует достаточных физических и материальных затрат, связанных с транспортировкой к месту проведения процедур. В связи с чем, важно оценить эффективность более короткого курса УНКП у больных с хронической сердечной недостаточностью, что повысит комплаенс пациентов, сократит сроки госпитализации и увеличит пропускную способность аппарата.

ХСН является системной патологией. К сожалению, прогноз больных ХСН ухудшается параллельно с развитием дисфункции почек [Hillege H.L. и др. 2002, 2006г.]. Однако влияние метода УНКП на функциональное состояние почек до сих пор не изучено. Важным так же является оценить влияние метода на степень нейроэндокринной активации, в частности на степень активации РААС, которая губительна для больного с недостаточностью кровообращения.

### **Цель исследования**

Оценить эффективность и безопасность короткого курса усиленной наружной контрпульсации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

### **Задачи исследования**

1. Оценить влияние УНКП на клиническое течение ХСН.
2. Изучить влияние УНКП на систолическую и диастолическую функции сердца у больных с ХСН.
3. Изучить воздействие короткого курса УНКП на нейроэндокринные изменения (активность ренина, уровень альдостерона, NT-proBNP) у больных ХСН.
4. Изучить влияние УНКП на функциональное состояние почек у больных с хронической сердечной недостаточностью.
5. Оценить влияние курса УНКП на качество жизни и прогноз больных ХСН.

### **Научная новизна**

На данный момент в отечественной литературе имеется незначительное число публикаций о применении в клинической практике метода усиленной наружной контрпульсации.

В настоящей работе впервые изучена и доказана эффективность и безопасность короткого курса УНКП у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Показано, что короткий курс УНКП улучшает клиническое течение ХСН, повышает толерантность к физическим нагрузкам, улучшает качество жизни больных.

Впервые проведена оценка влияния метода УНКП как на систолическую, так и на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с недостаточностью кровообращения. Показано, что включение короткого курса УНКП в комплексную терапию больных с ХСН приводит к достоверному увеличению ФВ ЛЖ, уменьшению индекса локальной сократимости миокарда ЛЖ, росту соотношения максимальных скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ ( $V_e/V_a$ ) и снижению времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT).

Впервые изучено влияние УНКП на функциональное состояние почек у больных ХСН. Установлено, что включение 14-дневного курса УНКП, приводит к снижению уровня креатинина сыворотки крови и росту скорости клубочковой фильтрации, что позволяет говорить о нефропротективном действии данного метода.

Впервые изучено влияние УНКП на отдельные звенья нейроэндокринной активности у больных хронической сердечной недостаточностью. Отмечено положительное влияние УНКП на уровень альдостерона, NT-proBNP и активность ренина.

### **Практическая значимость**

Применение короткого курса усиленной наружной контрпульсации в комплексном лечении пациентов ХСН способствует улучшению клинического

состояния и качества жизни пациентов, увеличению переносимости физических нагрузок.

Использование даже непродолжительного курса УНКП приводит к значимому улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ (улучшается диастолическое наполнение ЛЖ, уменьшаются объемы ЛЖ, повышается сократимость миокарда и ФВ ЛЖ).

Метод УНКП обладает нефропротективным действием, что важно с точки зрения комплексного лечения больных с ХСН.

Показано положительное влияние короткого курса УНКП на нейрогуморальный профиль, таким образом, добавление процедур усиленной наружной контрпульсации в план ведения больных хронической сердечной недостаточностью патогенетически оправдано.

### **Положения, выносимые на защиту**

Усиленная наружная контрпульсация эффективна и безопасна у больных с ХСН ишемического генеза II-III ФК (NYHA) в стадии компенсации.

Применение курса УНКП положительно влияет на клиническое состояние и качество жизни пациентов с ХСН; способствует улучшению систолической и диастолической функций сердца, функционального состояния почек и уменьшает активацию РААС у больных с хронической сердечной недостаточностью.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику кардиологических и терапевтических отделений ГКБ №4, используются в педагогическом процессе сотрудниками кафедры терапии Московского факультета ГОУ ВПО «РГМУ Росздрава».

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры терапии московского факультета ГОУ ВПО

«РГМУ Росздрава», кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «РГМУ Росздрава», кафедры скорой медицинской помощи ГОУ ВПО «Московского Государственного Медико-стоматологического Университета Росздрава», сотрудников отделений терапии и кардиологии ГКБ №4 г. Москвы.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 4 статьи, из них в журналах, рекомендованных ВАК – 2, за рубежом – 1. Основные положения диссертационной работы также были доложены на III Национальном конгрессе терапевтов в 2008г., III Всероссийском конгрессе Общества специалистов по сердечной недостаточности в 2008г., Европейском конгрессе по сердечной недостаточности в Ницце в 2009г. и на XVII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» в 2010г.

### **Объём и структура работы**

Работа изложена на 125 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 рисунками, 16 таблицами. Список использованной литературы содержит 259 источников, из них 41 отечественных и 218 иностранных авторов. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), главы с описанием материалов и методов (глава 2), главы, содержащей результаты собственных исследований (глава 3), и их обсуждения (глава 4); выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Исследование открытое проспективное. Проводилось с письменного добровольного согласия пациентов, одобрено Этическим комитетом РГМУ.

В исследование включен 71 пациент. Все пациенты были госпитализированы с признаками декомпенсации кровообращения. После стабилизации состояния



больные включались в одну из двух групп – пациенты основной группы (n=34) помимо медикаментозной терапии получали процедуры усиленной наружной контрпульсации, пациенты контрольной группы (n=37) получали только стандартную медикаментозную терапию ХСН. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

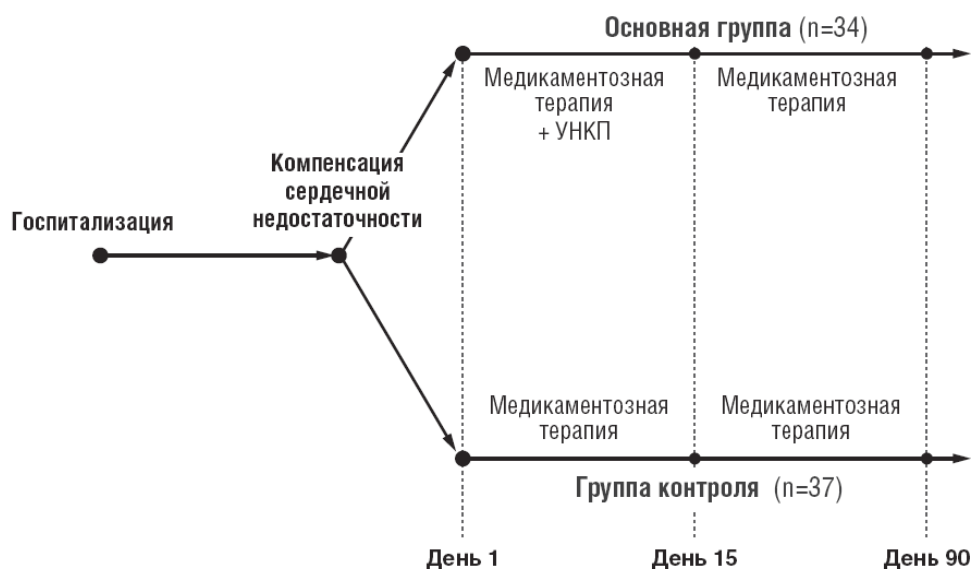


Рисунок 1. Дизайн исследования

Критериями включения в исследование стали: возраст от 40 до 60 лет, наличие ХСН ишемической этиологии в стадии компенсации ФК II-III (NYHA), при наличии систолической (ФВ от 30 до 40%) и диастолической дисфункции ЛЖ. В исследование не включались пациенты с резистентной к медикаментозной терапии ХСН, с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ<30%), пациенты с сахарным диабетом 2 типа, циррозом печени, злокачественными опухолями. Также не включались больные с выраженной почечной недостаточностью (при СКФ менее 30 мл/мин) и пациенты с наличием противопоказаний к проведению УНКП (гемодинамически значимые нарушения ритма, неконтролируемая гипертония, тяжелая варикозная болезнь н/к, тромбоз глубоких вен н/к, аневризма ЛЖ или аорты, гемодинамически значимые пороки сердца, нарушения свертывающей системы крови, хирургические операции и

инсульт в анамнезе менее 6 месяцев назад, хронические заболевания легких и облитерирующий атеросклероз сосудов н/к тяжелой степени).

Данные таблицы 1 показывают, что сформированные группы идентичны по полу, возрасту, другим клиническим характеристикам и оцениваемым параметрам, что определяет возможность их дальнейшего сравнения. Как видно из таблицы, причинами развития хронической сердечной недостаточности у большинства больных были постинфарктный кардиосклероз, у 29% пациентов имелась постоянная форма мерцательной аритмии, у 67% диагностирована артериальная гипертензия.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов обеих групп

| Параметры                                  | Показатель       |                  |
|--------------------------------------------|------------------|------------------|
|                                            | Основная группа  | Группа контроля  |
| Количество пациентов, n                    | 34               | 37               |
| Пол, мужчины : женщины, n                  | 27:7             | 25:12            |
| Средний возраст, (M $\pm$ $\sigma$ ), годы | 53,05 $\pm$ 5,3  | 54,1 $\pm$ 4,8   |
| ИМ в анамнезе, n                           | 28               | 30               |
| Стабильная стенокардия, n                  | 21               | 24               |
| МА, постоянная форма, n                    | 9                | 12               |
| МА, пароксизмальная форма, n               | 3                | 1                |
| Артериальная гипертензия, n                | 22               | 26               |
| ФК по NYHA, (M $\pm$ $\sigma$ )            | 2,47 $\pm$ 0,51  | 2,57 $\pm$ 0,42  |
| ФВ ЛЖ, (M $\pm$ $\sigma$ ), %              | 35,19 $\pm$ 2,99 | 35,51 $\pm$ 3,44 |

Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию для лечения хронической сердечной недостаточности, включающую ингибиторы АПФ или АРА II,  $\beta$ -блокаторы, антиагреганты, при необходимости добавлялись диуретики, нитраты, сердечные гликозиды.

### **Методика проведения усиленной наружной контрпульсации**

Процедуры наружной контрпульсации проводились на аппарате SECP II (КНР) по стандартной методике. На икры, бедра и ягодичную область пациента накладываются манжеты, в которые во время диастолы последовательно снизу вверх нагнетается воздух, во время систолы воздух из манжет активно откачивается. Аппарат синхронизирует время надувания и сдувания манжет по электрокардиограмме пациента и пульсовой волне. ЭКГ-сигналы генерируются и

считываются с 3-х накожных сенсорных электродов, которые крепятся на стандартные позиции на теле пациента, пульсовые сигналы считываются с пальцевого датчика пульсоксиметра. На мониторе одновременно и синхронно отображаются 3-кривые: ЭКГ, сигнал сдувания/раздувания и пульсовая волна. Во время процедуры применялось компрессионное давление от 200 до 300 мм.рт.ст. Продолжительность курса составила 14 дней.

### **Методы исследования**

В день включения в исследование (день 1), на день 15 (окончание курса УНКП у пациентов основной группы) и на день 90 проводилось следующее обследование.

#### *6-минутный тест*

Толерантность к физическим нагрузкам определяли по результатам 6-минутного теста ходьбы. Оценивалось расстояние в метрах, пройденное пациентом. За 6 минут пациенты должны были пройти максимально возможное расстояние в приемлемом темпе. Тест проводился в коридоре терапевтического отделения, предварительно размеченном через каждый метр.

#### *Оценка клинического состояния пациентов с помощью шкалы ШОКС*

Шкала ШОКС в модификации В.Ю. Мареева (2000г.) предусматривает ответы на 10 вопросов, которые врач получает при расспросе и осмотре больного с хронической сердечной недостаточностью. В карте отмечается число баллов, соответствующее ответу, которые в итоге суммируются. Всего максимально больной может набрать 20 баллов (терминальная ХСН), 0 баллов – полное отсутствие признаков ХСН. Полученный результат коррелирует с функциональным классом ХСН.

#### *Оценка качества жизни*

Определение качества жизни проводилось с помощью Миннесотского опросника, который включает в себя 21 вопрос. Ответ на каждый вопрос представлен в виде баллов от 0 до 5, далее все баллы суммируются. Наилучшее качество жизни – 0 баллов; наиболее низкое – 105 баллов.

### *Электрокардиографическое исследование*

Регистрацию ЭКГ проводили на аппарате Schiller AT 2 plus в традиционных 12 отведениях.

### *Эхокардиографическое исследование в покое*

Эхокардиография проводилась на аппарате GE vivid 3. Оценивали функцию клапанного аппарата, размеры полостей сердца, наличие участков гипо- и акинеза, наличие аневризмы и внутриполостных образований левого желудочка. Рассчитывали ФВ ЛЖ (по методу Simpson), индекс локальной сократимости миокарда (ИЛСМ). Диастолическую функцию левого желудочка оценивали по таким показателям как соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ ( $V_e/V_a$ ), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT). У больных с мерцательной аритмией из-за отсутствия систолы предсердий и, соответственно, отсутствия пика  $A$ , нельзя измерить соотношение  $V_e/V_a$ ; у таких пациентов мы ориентировались только на IVRT.

### *Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей*

Исследование выполняли на аппарате GE vivid 3. Данный метод был проведен всем пациентам основной группы перед началом курса УНКП с целью исключения тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

### *Лабораторные методы исследования*

Всем пациентам проводился забор крови для определения уровней NT-proBNP (хемилюминисцентный иммуноанализ), альдостерона (иммуноферментный метод), активности ренина плазмы (радиоиммунный метод) и уровня креатинина. Показатель креатинина использовался для расчета скорости клубочковой фильтрации с помощью формулы Кокрофта-Голта.

В таблице 2 представлена карта исследования.

### *Статистическая обработка результатов*

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартных функций пакета программ Statistica 6.0. Определяли среднее арифметическое

значений выборки и стандартное отклонение. Применялись параметрические критерии (критерий Стьюдента, парный критерий Стьюдента) и непараметрический критерий Фишера. Достоверность различий между группами определяли по критерию Стьюдента, статистически значимым считали  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Карта исследования

| Параметры                     | День 1<br>рандомизация | День 15<br>Окончание курса<br>УНКП | День 90 |
|-------------------------------|------------------------|------------------------------------|---------|
| Информированное согласие      | +                      | -                                  | -       |
| Анамнез                       | +                      | -                                  | -       |
| Физикальный осмотр, вес, рост | +                      | +                                  | +       |
| Оценка клинического состояния | +                      | +                                  | +       |
| Определение качества жизни    | +                      | +                                  | +       |
| ЭКГ                           | +                      | +                                  | +       |
| ЭхоКГ                         | +                      | +                                  | +       |
| УЗДГ вен н/к                  | +                      | -                                  | -       |
| Лабораторные анализы          | +                      | +                                  | +       |
| Оценка нежелательных явлений  | +                      | +                                  | +       |

## **Результаты исследования и их обсуждение**

### **Динамика клинического состояния пациентов**

#### *Динамика клинического состояния по ШОКС*

Исходно клиническое состояние пациентов, оцененное по ШОКС, в основной (сумма баллов  $6,09 \pm 1,7$ ) и в контрольной группах (сумма баллов  $6,18 \pm 1,65$ ) было схожим ( $p = 0,64$ ). За время наблюдения отмечалось уменьшение суммы баллов по ШОКС у пациентов обеих групп. Достоверное различие в сравнении с исходными показателями у больных контрольной группы было достигнуто только к 90 дню ( $p = 0,009$ ). У пациентов основной группы уже по завершению курса УНКП сумма баллов по ШОКС уменьшилась на 29% ( $p = 0,001$ ), что говорит о стабилизации клинического состояния пациентов. Различие между группами достоверно на 15 и на 90 день наблюдения ( $p = 0,0001$ ).

#### *Динамика функционального класса по NYHA*

Другим показателем клинического улучшения состояния больных ХСН является повышение толерантности к физическим нагрузкам. При включении в

исследование пациенты находились в компенсированном состоянии. Средний ФК в основной группе составил -  $2,47 \pm 0,51$ , в группе контроля -  $2,57 \pm 0,42$ . Динамика ФК ХСН в обеих группах представлена на рисунке 2.

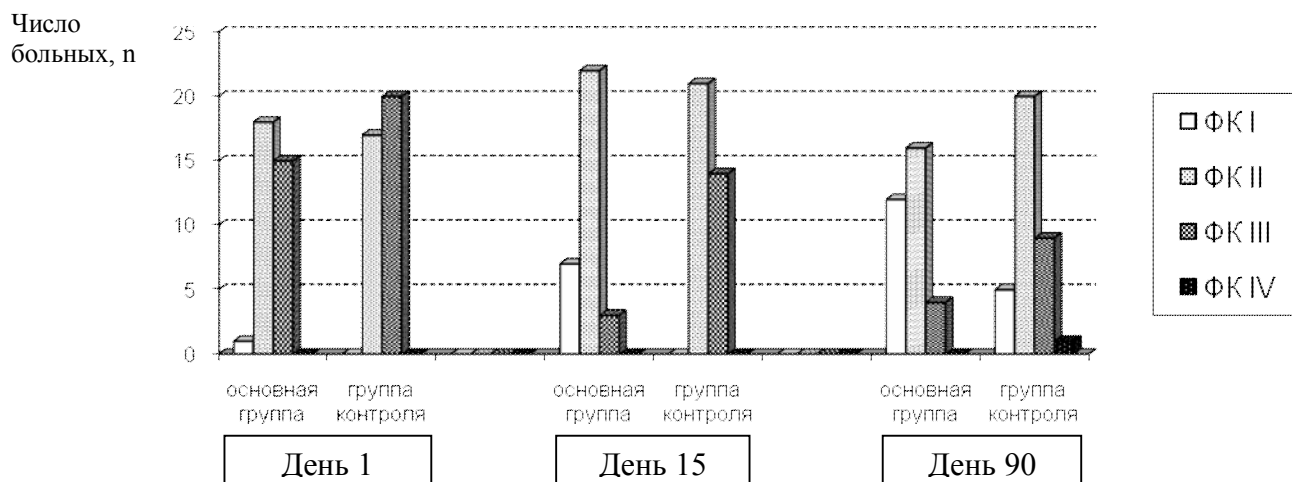


Рисунок 2. Динамика ФК по NYHA

Наблюдалось снижение ФК ХСН в сравнении с исходными значениями в основной группе и в группе контроля соответственно на 28,8% ( $p=0,0001$ ) и 6,6% ( $p=0,012$ ) к 15 дню наблюдения и на 35,2% ( $p=0,0001$ ) и 15,5% ( $p=0,001$ ) к 90 дню наблюдения, что говорит об эффективности подобранной терапии. Однако, у пациентов, получивших процедуры УНКП, изменения в функциональном состоянии более значимые ( $p<0,05$ ).

#### *Динамика качества жизни*

По данным Миннесотского опросника качество жизни больных основной группы составило  $49,38 \pm 3,48$  балла, группы контроля –  $50,29 \pm 3,6$  балла ( $p=0,2$ ), (рисунок 3). На фоне проводимой терапии у большинства пациентов обеих групп зарегистрирована положительная динамика субъективного самочувствия. У пациентов основной группы качество жизни улучшилось на 17,8 % ( $p=0,0001$ ) сразу после курса УНКП и на 27,4 % ( $p=0,0001$ ) к 90 дню наблюдения. В группе контроля отмечалось постепенное уменьшение суммы баллов Миннесотского опросника за время наблюдения, и к 90 дню у 84% пациентов субъективное самочувствие улучшилось на 16,6 %, самочувствие не изменилось у 11% больных, ухудшилось –

у 5%. Различие между группами достоверно как на 15 день наблюдения, так и на 90 день ( $p=0,0001$ ).

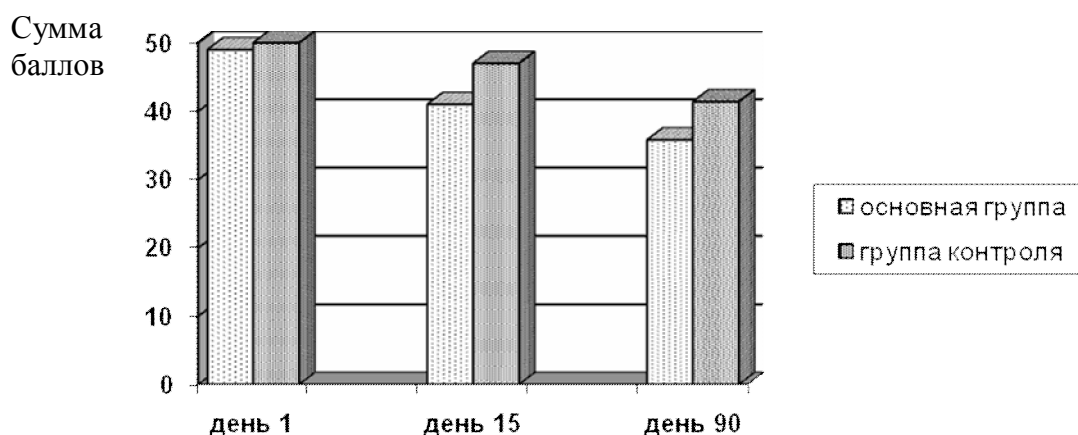


Рисунок 3. Динамика показателей качества жизни

#### *Количество госпитализаций, смертность пациентов*

За время наблюдения из основной группы выбыло 2 пациента: 1 пациенту курс УНКП был проведен для подготовки к маммарокоронарному шунтированию, 1 больной прервал участие в исследовании по семейным обстоятельствам. Из группы контроля выбыл 1 пациент (пациенту проводилась имплантация ПЭКС). В ходе исследования умер 1 больной из контрольной группы из-за развития повторного инфаркта миокарда.

Отмечена хорошая переносимость процедур УНКП, за время проведения курса ни у одного пациента не отмечено нарастания явлений сердечной недостаточности. Также ни у кого не наблюдалось побочных эффектов от процедур усиленной наружной контрпульсации. Количество дальнейших госпитализаций пациентов, прошедших курс УНКП, было ниже, чем пациентов группы контроля, в том числе и по причине декомпенсации ХСН на 7,4% ( $p=0,4$ ). Достоверных различий по частоте развития острого коронарного синдрома за период наблюдения между группами не выявлено ( $p>0,05$ ).

## Динамика эхокардиографических показателей

### Динамика фракции выброса

Одним из критериев, определяющих участие пациента в нашем исследовании, была сниженная систолическая функция сердца (ФВ от 30 до 40%).

Динамика показателей ФВ ЛЖ в группах представлена на рисунке 4.

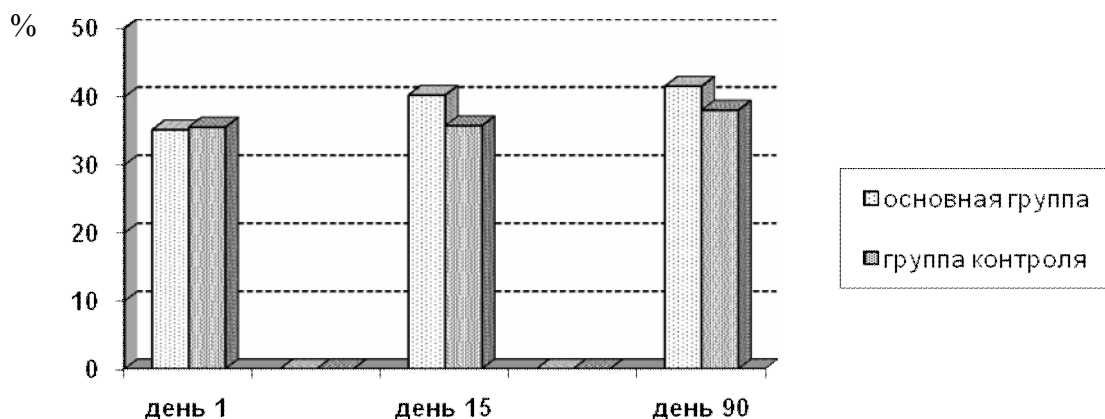


Рисунок 4. Динамика ФВ ЛЖ в основной и контрольной группах

Включение в комплексную терапию лечения ХСН короткого курса УНКП приводило у большинства пациентов к увеличению средних значений ФВ ЛЖ на  $4,9 \pm 2,29\%$ . В контрольной группе динамика ФВ ЛЖ за время наблюдения была менее яркой (различие между группами на 15 день и на 90 день достоверно,  $p=0,0001$ ). Полученные данные сопоставимы с результатами других пилотных работ, в которых применялся полноценный 35-дневный курс УНКП. Это доказывает, что значимый положительный эффект от усиленной наружной контрпульсации у больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ развивается уже через 14 дней активного лечения и сохраняется как минимум 90 дней.

### Динамика индекса локальной сократимости миокарда

Большинство пациентов обеих групп перенесли инфаркт миокарда. На этапе включения индекс локальной сократимости миокарда у пациентов основной группы составил  $1,53 \pm 0,35$ , у пациентов группы контроля  $-1,48 \pm 0,42$  ( $p=0,48$ ). Добавление к базисной терапии ХСН процедур УНКП статистически значимо уменьшило ИЛСМ на 9% сразу после курса ( $p=0,001$ ). Это может говорить о том,



что наш метод действовал на гибернирующий миокард, который в значительном проценте представлен у больных с недостаточностью кровообращения. На 90 день наблюдения ИЛСМ у пациентов основной группы уменьшился на 11,7%, а в контрольной всего лишь на 4% в сравнении с исходными показателями. Различие между группами к 90 дню по средним значениям ИЛСМ недостоверно ( $p=0,28$ ). Однако при сравнении динамики ИЛСМ в каждой группе за период наблюдения отмечается достоверное различие изменений ИЛСМ между группами ( $p=0,001$ ).

#### *Динамика диастолических показателей левого желудочка*

У всех пациентов в обеих группах вне зависимости от тяжести ХСН имелись достаточно выраженные исходные нарушения диастолического расслабления, связанные с падением пиковой скорости трансмитрального потока  $V_e$  ниже  $V_a$  и изменением соотношения  $V_e/V_a$ , величина которого в норме всегда больше 1,0. Время изоволюметрического расслабления (IVRT, мс) также превысило нормальные величины, как у пациентов основной группы, так и у пациентов группы контроля. Данные показатели представлены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели диастолической функции в основной и контрольной группах

|           |                 | День 1            | День 15           | $p^*$  | День 90           | $p^*$  |
|-----------|-----------------|-------------------|-------------------|--------|-------------------|--------|
| $V_e/V_a$ | Основная группа | $0,82 \pm 0,17$   | $1,03 \pm 0,11$   | 0,0001 | $1,1 \pm 0,3$     | 0,0001 |
|           | Группа контроля | $0,83 \pm 0,19$   | $0,85 \pm 0,18$   | 0,4    | $0,99 \pm 0,12$   | 0,0001 |
| IVRT, мс  | Основная группа | $118,59 \pm 4,3$  | $107,88 \pm 5,05$ | 0,0001 | $96,65 \pm 7,34$  | 0,0001 |
|           | Группа контроля | $119,74 \pm 6,91$ | $118,94 \pm 7,5$  | 0,17   | $110,03 \pm 5,66$ | 0,0001 |

\* - в сравнении с исходными показателями

Как видно из таблицы, в дальнейшем параметры диастолической функции значимо отличались между группами ( $p < 0,001$  на 15 и 90 день).

Такие положительные эффекты УНКП на систолическую и диастолическую функции ЛЖ могут быть связаны со следующими механизмами действия данного метода. Ишемия миокарда, имеющая место у больных коронарной болезнью сердца, приводит к дисфункции левого желудочка, что проявляется в уменьшении

его сократимости и в ухудшении процессов его расслабления. Возникающий во время процедуры ретроградный артериальный кровоток, увеличивает коронарное перфузионное давление, что приводит к расширению уже имеющихся и формированию новых коллатералей. Увеличение кровотока ведет также к повышению напряжения сдвига. Напряжение сдвига или сосудистое касательное напряжение стимулирует синтез факторов роста, в том числе сосудистого эндотелиального фактора роста, что также способствует ангиогенезу. Разрастание коллатералей в ишемических областях на фоне терапии УНКП приводит к повышению кровоснабжения миокарда. Повышенное касательное напряжение к тому же стимулирует выделение NO эндотелием и снижает продукцию им эндотелина 1, то есть уменьшает эндотелиальную дисфункцию. Очевидно, что благодаря всем этим положительным механизмам действия УНКП, повышается коронарный резерв, а участки миокарда, находившиеся в состоянии «гибернации», полностью или частично восстанавливают свою функцию, что в конечном итоге приводит к улучшению диастолического наполнения и повышению сократимости левого желудочка.

### **Динамика нейрогуморальной активности и почечной функции**

#### *Динамика уровня активности ренина и уровня альдостерона плазмы*

Согласно современной нейрогуморальной концепции патогенеза ХСН ведущее значение в развитии и прогрессировании заболевания придается активации РААС и САС. У больных с сердечной недостаточностью падает сердечный выброс, уменьшается венозный отток от внутренних органов, что приводит к снижению перфузии внутренних органов, в том числе и почек. Это, в свою очередь, ведет к увеличению высвобождения ренина юкстагломерулярным аппаратом почек и, соответственно, к увеличению активности ренина плазмы крови. В нашей работе зарегистрировано повышение исходных показателей активности ренина плазмы у больных обеих групп (в основной группе активность ренина плазмы составила  $2,05 \pm 0,21$  нг/мл/час, в группе контроля -  $2,12 \pm 0,41$  нг/мл/час; уровень активности ренина плазмы у здоровых людей составляет 0,20-1,9 нг/мл/час). К тому же это повышение уровня активности ренина может быть связано с лечением

декомпенсации ХСН (с момента госпитализации до включения больного в исследование) и активным применением петлевых диуретиков. По результатам нашей работы у пациентов основной группы на фоне включения УНКП в схему лечения отмечалось достоверное снижение активности ренина плазмы на 17,5% к 15 дню. У больных, находившихся только на медикаментозной терапии, за этот промежуток времени, активность ренина плазмы практически не изменилась, обнаружена лишь тенденция к ее снижению. К 90 дню у пациентов группы контроля отмечается дальнейшее снижение активности ренина плазмы. У пациентов основной группы на 90 день активность ренина плазмы осталась на уровне дня 15 или незначительно увеличилась, но все равно была ниже, чем в группе контроля (таблица 4). Это может быть связано с тем, что у пациентов основной группы даже через 3 месяца сохраняется положительный эффект от курса УНКП на функцию миокарда (большой прирост ФВ, улучшение диастолической функции в сравнении с контрольной группой). А незначительное повышение активности ренина плазмы, возможно, произошло из-за отсутствия в отдаленном периоде вклада ретроградного кровотока в улучшение кровоснабжения почек, который возникает только непосредственно во время процедур УНКП. Разница между группами достоверна ( $p=0,001$ ).

Таблица 4. Динамика нейрогуморальных показателей.

|                              |                 | День 1       | День 15     | $p^*$ | День 90     | $p^*$ |
|------------------------------|-----------------|--------------|-------------|-------|-------------|-------|
| Активность ренина, нг/мл/час | Основная группа | 2,05±0,21    | 1,69±0,21   | 0,001 | 1,74±0,13   | 0,001 |
|                              | Группа контроля | 2,12±0,41    | 2,1±0,23    | 0,18  | 1,93±0,26   | 0,001 |
| Альдостерон, пг/мл           | Основная группа | 124,59±61,29 | 80,28±40,98 | 0,001 | 60,09±33,87 | 0,001 |
|                              | Группа контроля | 106,93±55,09 | 95,01±49,75 | 0,001 | 70,83±41,29 | 0,001 |

\* - в сравнении с исходными показателями

Увеличение уровня ренина у больных с ХСН, в свою очередь, всегда приводит к повышению синтеза ангиотензина II (АП) и альдостерона, что способствует системной гипертензии, приводит к задержке натрия и жидкости в

организме. Действуя местно, они усиливают нарушения микроциркуляции, приводят к пролиферации кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. К тому же АТП и альдостерон участвуют в регуляции деятельности фибробластов, активация которых ведет к избыточному синтезу коллагена в тканях и развитию интерстициального фиброза. Так, развитие гипертрофии миокарда и повышенное накопление в нем коллагена, делает миокард более ригидным и ухудшает расслабление ЛЖ, способствуя, тем самым, прогрессированию ХСН. В почках активация тканевой РААС ведет к внутриклубочковой гипертензии и гиперфилтрации, депозиции коллагена в клубочках почек и пролиферации мезангиальных клеток, что приводит к фокальному нефросклерозу, и в итоге ведет к постепенному сморщиванию ткани почки и развитию ХПН.

Таким образом, важнейшее значение приобретает замедление прогрессирования ХСН, связанное с защитой органов-мишеней от нарастающих патологических изменений. А патогенетически обусловленным механизмом защиты является уменьшение активности нейрогуморальных систем. Мы показали, что добавление короткого курса усиленной наружной контрпульсации значительно снижает уровень активности ренина плазмы, что уменьшает синтез последующих продуктов каскада РААС.

Так, динамика альдостерона носила положительный характер у пациентов обеих групп, но более значимые изменения отмечены к 15 дню наблюдения в группе пациентов, получивших процедуры УНКП. К 90 дню наблюдения отмечалось дальнейшее снижение средних значений концентраций альдостерона плазмы до  $60,09 \pm 33,87$  пг/мл в основной группе и до  $70,83 \pm 41,29$  пг/мл в группе контроля ( $p=0,25$ ). Хотя достоверных различий по уровню альдостерона между группами не выявлено (и на день 15, и на день 90  $p>0,05$ ), по степени снижения альдостерона за время наблюдения различие между группами достоверно ( $p=0,0001$ ).

#### *Динамика уровня NT-proBNP*

Динамика уровня NT-proBNP плазмы представлена на рисунке 5. Исходно уровень NT-proBNP плазмы, у больных основной группы составил  $2081,36 \pm 525,19$

пг/мл, в группе контроля -  $2123,84 \pm 743,0$  пг/мл. По результатам нашего исследования в основной группе после завершения курса УНКП отмечается уменьшение уровня NT-proBNP в сравнении с исходными показателями на 29% ( $p=0,001$ ). К 90 дню наблюдается дальнейшее, хотя менее яркое, снижение уровня этого пептида. В контрольной же группе на фоне адекватной медикаментозной терапии снижение NT-proBNP относительно исходного уровня к 90 дню составило 21% ( $p=0,001$ ). Различие между группами на 90 день наблюдения, как и на 15 день, достоверно ( $p=0,0001$ ).

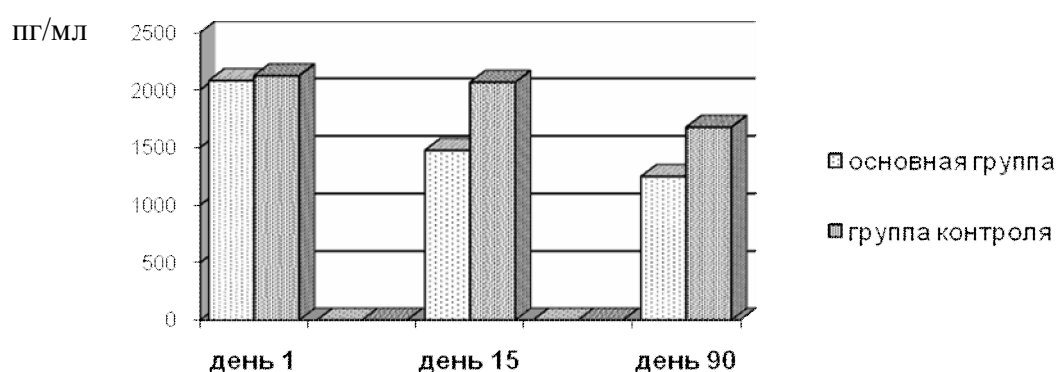


Рисунок 5. Динамика NT-proBNP в обеих группах

Как известно, NT-proBNP является надежным показателем систолической и диастолической дисфункции миокарда, а достоверное снижение NT-proBNP уже за 14 дней процедур УНКП, показывает значимую степень разгрузки миокарда у пациентов основной группы в сравнении с группой контроля.

#### *Динамика скорости клубочковой фильтрации*

По результатам нашего исследования у большинства пациентов обеих групп на этапе включения обнаружено снижение клиренса креатинина, что ассоциируется с увеличением риска сердечнососудистых осложнений и неблагоприятным прогнозом. Исходные значения СКФ у пациентов обеих групп варьировали от 56 мл/мин до 105 мл/мин.

По завершению курса УНКП, у больных основной группы наблюдалось достоверное улучшение фильтрационной функции почек, главным образом, за счет роста клиренса креатинина у пациентов с исходно сниженной СКФ (увеличение

СКФ у пациентов с исходной СКФ менее 90 мл/мин с  $71,2 \pm 16,4$  мл/мин до  $84,6 \pm 12,5$ ,  $p < 0,05$ ). У пациентов с исходной СКФ более 90 мл/мин уровень креатинина плазмы и соответственно СКФ практически не изменились (исходная СКФ  $98,6 \pm 7,9$  мл/мин, на день 15 –  $102,2 \pm 10,1$  мл/мин). В контрольной группе за 15 дней наблюдения также не выявлено значимой динамики СКФ (рисунок 6).

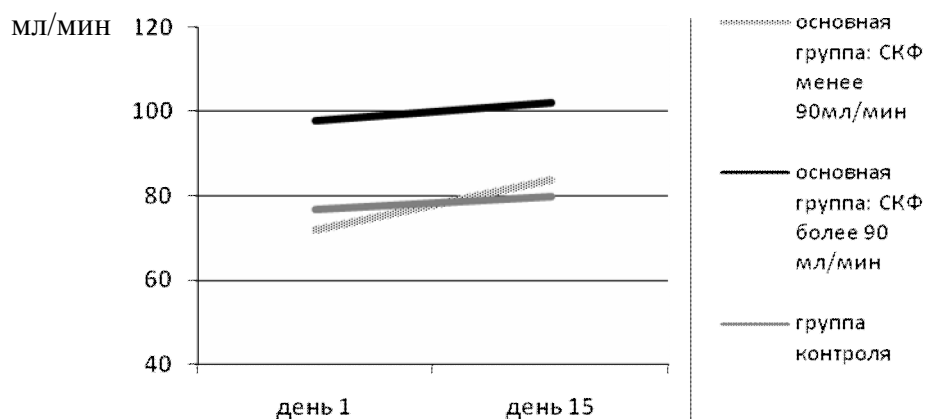


Рисунок 6. Динамика СКФ на 15 день в обеих группах

На 90 день у 78% больных основной группы наблюдалось улучшение почечной функции: средние значения СКФ составили  $86,69 \pm 11,88$  мл/мин. У пациентов группы контроля на фоне фармакотерапии также выявлено улучшение функционального состояния почек, однако изменения СКФ были менее выражены (СКФ к 90 дню составила  $74,58 \pm 12,72$  мл/мин). Достоверность различий между группами  $p = 0,0004$ . Мы также проанализировали динамику СКФ к 90 дню наблюдения, разбив всех пациентов на подгруппы: со СКФ менее 60 мл/мин, СКФ от 60 до 90 мл/мин и СКФ более 90 мл/мин (таблица 5).

Данные таблицы 5 показывают, что к 90 дню наблюдения все пациенты основной группы со СКФ менее 60 мл/мин перешли в подгруппу со СКФ от 60 до 90 мл/мин, а из 21 больного со СКФ от 60 до 90 мл/мин у 7 пациентов она стала более 90 мл/мин. В группе контроля такой существенной положительной динамики почечной функции не наблюдается. Достоверность различий между группами  $p = 0,01$ .

Таблица 5. Динамика СКФ в обеих группах к 90 дню наблюдения

|                 |                 | День 1                  | День 90            |                          |                         |
|-----------------|-----------------|-------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|
|                 |                 |                         | СКФ<60             | СКФ=60-90                | СКФ>90                  |
| Основная группа | СКФ<60мл/мин    | <b>7</b><br>(58,1±1,6)  | 0                  | <b>7</b><br>(72,1±7,0)   | 0                       |
|                 | СКФ=60-90мл/мин | <b>21</b><br>(70,6±7,0) | 0                  | <b>14</b><br>(82,7±9,6)  | <b>7</b><br>(94,48±4,2) |
|                 | СКФ>90мл/мин    | <b>4</b><br>(95,7±6,3)  | 0                  | 0                        | <b>4</b><br>(98,5±3,4)  |
| Группа контроля | СКФ<60мл/мин    | <b>6</b><br>(58,3±1,2)  | <b>1</b><br>(59,2) | <b>5</b><br>(62,04±1,1)  | 0                       |
|                 | СКФ=60-90мл/мин | <b>25</b><br>(70,8±6,6) | 0                  | <b>23</b><br>(74,2±6,22) | <b>2</b><br>(92,2±2,6)  |
|                 | СКФ>90мл/мин    | <b>4</b><br>(90,9±0,6)  | 0                  | <b>2</b><br>(85,1±1,3)   | <b>2</b><br>(93,1±4,1)  |

Выявленные нами изменения могут быть связаны с тем, что УНКП повышает почечный кровоток, что способствует увеличению почечного плазмотока, а соответственно и росту СКФ. Увеличение почечного кровотока происходит, во-первых, потому, что включение курса УНКП в лечение сердечной недостаточности нормализует расслабление левого желудочка, улучшая тем самым, его наполнение в диастолу, и повышает сердечный выброс, что в свою очередь приводит к улучшению кровоснабжения внутренних органов, в том числе и почек. Во-вторых, возникающий ретроградный артериальный кровоток во время надувания манжет способствует повышению кровотока не только в сердечной мышце, но и в других органах, то есть и в почках.

## **Выводы**

1. Усиленная наружная контрпульсация является эффективным и безопасным методом вспомогательного кровообращения в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью.

2. Применение короткого курса УНКП способствует улучшению клинического состояния пациентов, о чем свидетельствует снижение балльной оценки по ШОКС на 29,2%, увеличение толерантности к физическим нагрузкам по результатам теста 6-ти минутной ходьбы на 28,8% и улучшение качества жизни на 17,8%.

3. Применение УНКП достоверно улучшает диастолическую функцию левого желудочка. На фоне применения УНКП уже к 15 дню наблюдения  $V_e/V_a$  увеличился на 25,6%, IVRT уменьшился на 9,6%.

4. Включение короткого курса УНКП в комплексную терапию больных с ХСН приводит к достоверному увеличению средних значений ФВ ЛЖ на  $4,9 \pm 2,29\%$  и уменьшению индекса локальной сократимости миокарда ЛЖ на 9%.

5. УНКП обладает нефропротективным действием у больных с ХСН, что проявляется в снижении уровня креатинина сыворотки крови и росте СКФ на 16,3%.

6. Положительные эффекты УНКП у больных с ХСН связаны с положительным влиянием метода на нейрогуморальный профиль, о чем свидетельствует достоверное снижение активности ренина плазмы на 17,5%, уровня альдостерона на 35,5% и уровня NT-proBNP на 29%.



### **Практические рекомендации**

Метод усиленной наружной контрпульсации показан больным с ХСН ФК II-III (NYHA) в стадии компенсации, патогенетически оправдан благодаря гемодинамическим эффектам, положительному влиянию на функциональное состояние почек и уменьшению активации РААС.

Неинвазивность, безопасность, простота в использовании дает возможность применять его у большого количества пациентов с ХСН как в клинических, так и в амбулаторно-поликлинических условиях. В комплексной терапии больных с ХСН метод УНКП улучшает качество жизни и клиническое состояние пациентов.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Г.П. Арутюнов, Е.В. Звонова Оценка эффективности метода усиленной наружной контрпульсации в лечении больных с ХСН. // Материалы IX Всероссийской выставки научно-технического творчества молодежи. Июнь 2009:131с.

2. Г.П. Арутюнов, Е.В. Звонова Метод усиленной наружной контрпульсации (УНКП) в клинической практике. // Журнал Сердце. 2009. Т. 5. N 49. С. 252-257

3. Е.В. Звонова Метод усиленной наружной контрпульсации в лечении больных хронической сердечной недостаточностью. Нерешенные проблемы // Журнал Сердечная Недостаточность. 2009. Т. 5. N 55. С. 259-262

4. A. Arutyunov, E. Zvonova Short in-hospital course of external counterpulsation in treatment of hospitalized NYHA II-III patients with systolic and diastolic heart failure. // European Journal of Heart Failure Supplements 2009. Vol. 8. N 2. A. 1468