

## Персональный профиль системной гемодинамики в решении глобальных проблем общественного здоровья

Михаил Якушин<sup>1</sup>, Роман Горенков<sup>1,3\*</sup>, Ольга Дворина<sup>2</sup>, Сергей Яроцкий<sup>1</sup>, Гузаль Шукурлаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Национальный НИИ Общественного здоровья имени Н.А. Семашко»

Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово поле, 12-1

<sup>2</sup> ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)

Россия, 109004, Москва, ул. Солженицына, 28-1.

\* Автор, отвечающий за переписку:

e-mail: rorenkov@mail.ru

### Аннотация

Проведено исследование системной гемодинамики у лиц, страдающих артериальной гипертонией. Определены закономерности формирования персональных профилей системной гемодинамики у данной категории пациентов. Предложен способ антигипертензивной терапии, основанный на установлении соотношения между персональным профилем системной гемодинамики и гемодинамическим влиянием лекарственного препарата. Доказана клиническая эффективность предложенного метода.

### Ключевые слова

Артериальная гипертония, Метаболический синдром, Системная гемодинамика, Антигипертензивная терапия, Объемная компрессионная осциллометрия

### Выходные данные

Михаил Якушин, Роман Горенков, Ольга Дворина, Сергей Яроцкий, Гузаль Шукурлаева. Персональный профиль системной гемодинамики в решении глобальных проблем общественного здоровья. *Cardiometry*; Выпуск 16; Май 2020; стр.35-41; DOI: 10.11576/cardiometry.2020.16.3541; Онлайн доступ: <http://www.cardiometry.net/issues/no16-may-2020/personal-profile-of-systemic-hemodynamics>

В 2018 году вступили в силу новые рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертонии (далее Рекомендации) по лечению артериальной гипертонии (далее АГ). Новая редакция документа существенно отличается от старой; предложен принципиально новый вариант стартовой терапии АГ: вместо одного лекарства отныне рекомендуется начинать лечение сразу с двух. Выбор комбинации, как и прежде, базируется на наличии заболеваний, ассоциированных с АГ, а также на состоянии органов-мишеней, т.е. органов, которые вовлекаются в патофизиологические процессы, вызванные АГ. Разработчики Рекомендаций преподносят повышение кратности стартовой терапии едва ли не как кардинальное решение проблемы АГ, но тут же жалуются, что на данный момент «контроль артериального давления остается неадекватным во всем мире». Виновниками этой неадекватности стратеги считают «плохих» врачей, которые необоснованно опасаются назначать нужную дозу препарата, недостаточно контролируют лечение, а также с низкой сознательностью самих пациентов, которые не соблюдают назначений и бросают лечение на середине, не завершив курс [1].

Вопрос об эффективности стратегических подходов в Рекомендациях рассматривается вскользь; приводится на взгляд стратегов-разработчиков стопроцентный довод в пользу их правильности: «Контроль АД может быть достигнут у большинства больных, участвующих в клинических исследованиях, и из этих пациентов лишь 5-10% демонстрируют резистентность к выбранному режиму терапии, что свидетельствуют о том, что неэффективность лекарственной терапии не является источником проблемы» [1] (т.е. мы-стратеги не виноваты!). Иными словами, если набрать грамотных врачей и послушных пациентов, можно повысить эффективность лечения АГ до 90-95%!

Между тем, само по себе предложение удвоить количество лекарств – это уже расписка в неэффективности концептуальных подходов. Нельзя опираться в выборе лекарств на сопутствующие заболевания, поскольку на первой стадии их просту нет; органы-мишени на первой стадии еще не поражены болезнью; наличие же ассоциированных клинических состояний – вообще сви-

детельствует о крайней запущенности болезни. А пока продолжают «ломаться копя» в научных диспутах АГ была и остается «основной модифицируемой причиной сердечно-сосудистой и общей смертности во всем мире»; поиск свежих решений данной проблемы является едва ли не самой актуальной задачей современной медицины [1].

Цель исследования: систематизация и прикладное использование гемодинамических паттернов в диагностике и лечении АГ.

Каждому студенту медицинского института хорошо знакома формула:

$$АД = СВ \cdot ОПСС,$$

где АД – артериальное давление; СВ – сердечный выброс; ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов [2].

С учетом того, что СВ является произведением ударного объема сердца (УО) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), т.е.  $СВ = ЧСС \times УО$ , АД находится в прямой зависимости от трех ключевых показателей: ЧСС, УО и ОПСС. Воздействуя на эти показатели, можно регулировать уровень АД, как в сторону увеличения, так и в сторону снижения. Остается только подобрать соответствующие лечебные факторы. Эта истина настолько проста, что вызывает изумление, почему до сих пор она не использована в качестве основного концептуального подхода в лечении АГ, а заодно и артериальной гипотонии. Но - увы, в Рекомендациях подобное решение проблемы даже не обсуждается. Это вдвойне странно, поскольку влияние антигипертензивных препаратов (АГП) на СГД хорошо изучено; данная информация находится в прямом доступе, в том числе, в аннотациях к лекарствам (табл. 1).

Единственным оправданием является то, что до недавнего времени «золотым стандартом» исследования СГД считался метод катетеризации легочной артерии по Свану—Ганцу, который базируется на введении специального катетера в одну из центральных ветвей легочного ствола. Подобная процедура небезопасна; в 2-3% случаев она осложняется серьезными нарушениями ритма и проводимости, что препятствует широкому использованию метода даже в больничных условиях [3].

В настоящее время данное препятствие устранено; появились доступные и, что самое главное, неинвазивные методы исследования СГД, которые открывают широкие перспективы его применения в широкой лечебной практике [4].

Таблица 1. Влияние АГП\* на показатели СГД

Группа	САД	ДАД	ЧСС	ОПСС	УО
ББ	↓↓	↓	↓	↑↓	↓
БКК	↓	↓	↑↑	↓	—
ТД	↓	↓	—	↓	↓—
иАПФ	↓	↓	—	↓	↑—
БРА	↓↓	↓	—	↓	↑—

\*БКК – антагонисты кальция, ББ – бета-адреноблокаторы, ТД – тиазидные и тиазидоподобные диуретики, иАПФ – ингибиторы АПФ, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; ↑ - повышение, ↓ - снижение, «—» - отсутствие влияния.

Материал исследований: 1447 обследуемых от 18 до 89 лет (средний возраст 37,5 лет), в том числе 832 (57,5%) мужчины и 615 (46,5%) женщин.

Метод исследования: компрессионная осциллометрия; прибор КАП ЦГ осм - «ГЛОБУС» (Производитель ООО Глобус; регистрационное удостоверение от 15.12.2017 г. № РЗН2017/6582), позволяющий путем неинвазивных замеров определять 22 показателя СГД, в том числе, систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), ЧСС, УО и ОПСС. Поскольку значения УО и ОПСС зависят от роста и веса пациента и не имеют четких нормативных границ, в наших расчетах мы пользовались интегральными аналогами: УИ (ударный индекс), рассчитываемый как  $УО/Т$ , где Т – площадь поверхности тела человека (м<sup>2</sup>) и УПСС (удельное периферическое сопротивление сосудов), равное  $ОПСС/Т$ . Нормативное значение УИ составляет 30-45 мл/ м<sup>2</sup>, УПСС - 32±6% усл. ед. За нормальные значения ЧСС мы принимали 60-80 уд. в 1 мин., САД – 120-130 мм. рт. ст., ДАД – 70-80 мм. рт. ст.

## Результаты

У обследуемых выявились различные сочетания показателей ЧСС, УИ и УПСС; все они объединены нами в 15 профилей СГД. Обращает на себя внимание зависимость встречаемости каждого профиля от уровня АД (табл. 2).

Ни у одного из обследуемых мы не обнаружили профилей СГД: 111, 131, 132, 133, 232, 233, 312, 313, 323, 331, 332, 333. Кроме того, у лиц с повышенным САД и ДАД мы ни разу не зарегистрировали профилей СГД: 213, 223, 322; у гипотоников отсутствовали профили СГД: 123 и 211. Сочетание нормальных величин показателей ЧСС, УИ и УПСС (профиль СГД 222) имело место у 16,4% обследованных (рис. 1).

Логично было бы ожидать преимущественной распространенности профиля СГД 222 среди лиц

Таблица 2. Зависимость профиля СГД от уровня АД

Профиль СГД* (ЧСС/УПСС/УИ)	Все	АД<120	АД120-130	АД>140	АД>160	АД>170	ДАД>90
112	10.9	3.9	4.8	17.6	3.6	0	23.2
113	3.1	9.1	0	5.2	0	0	4.7
121	0.3	0	0	0.7	4.5	2	0.2
122	9.4	11.7	9.6	15.3	0	0	2.7
123	0.7	0	1.2	1.1	0	0	0
211	8.5	0	3.6	11.8	12.5	10.4	18.4
212	19.5	14.3	25.3	4.5	32.1	37.6	24.3
213	1.3	10.4	0	0	0	0	0.9
221	16.4	6.5	19.3	18.1	14.3	8.3	4.8
222	14.3	39	22.9	7	0	0	0.9
223	0.1	1.2	0	0	0	0	0
231	0.4	0	0	0.2	0	0	0
311	4.7	0	7.3	7.1	18.7	22.9	13.9
321	10.2	1.3	6	11.2	14.3	18.8	6
322	0.3	2.6	0	0	0	0	0

\* Профиль СГД – соотношение ЧСС/УПСС/УИ, где:  
 1 – повышенное значение показателя; 2 – нормальное значение показателя; 3 – пониженное значение показателя.

Доля (%) профилей СГД

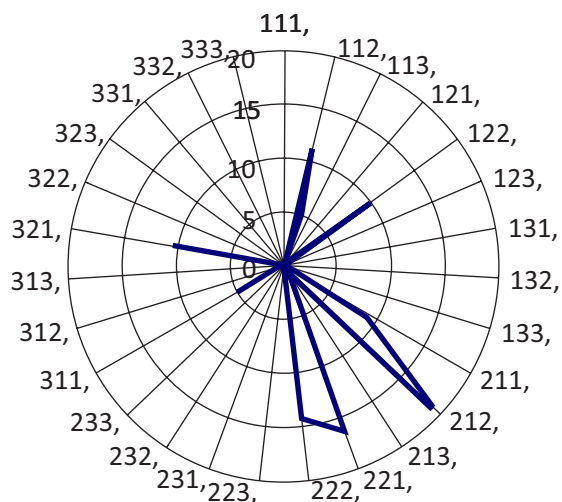


Рис. 1

Доля (%) профилей СГД у лиц с САД<120

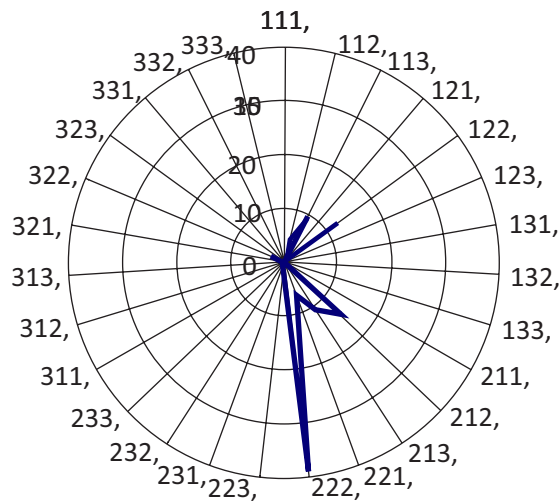


Рис. 2

с нормальным уровнем САД и ДАД. Действительно среди данной категории профиль СГД 222 встречался чаще (22,9%), хотя и не так часто, как можно было бы ожидать. Данный феномен может свидетельствовать лишь об одном: АД – это не только и не столько повышение АД. Ранние патологические проявления заболевания в виде нарушения рефлекторной деятельности сердца и дисбаланса сосудистого тонуса длительное время компенсируются за счет перераспределения гемодинамических констант. АД – основной гемодинамический параметр организма, обеспечивающий нормальную перфузию; его стабильность является гарантией адекватного кровоснабжения тканей; все компенсаторные гемодинамические реакции направлены на поддержание нормаль-

Доля (%) профилей СГД у лиц с САД 120-130

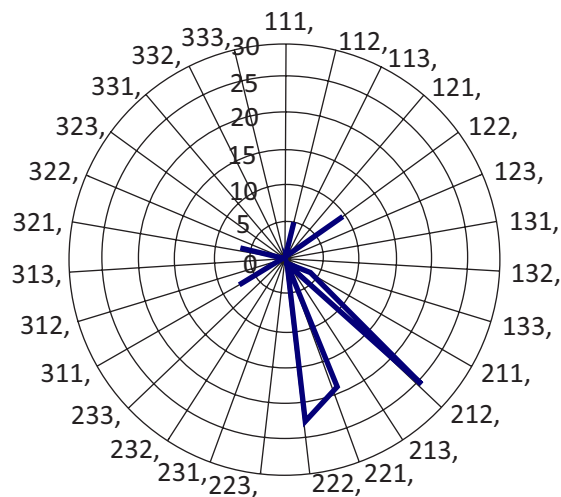


Рис. 3

ного уровня АД. Относительно редкая встречаемость нормального профиля гемодинамики является проявлением реализации компенсаторных гемодинамических реакций на ранней стадии АГ.

Полученные данные подтверждают данную концепцию: нормальный профиль СГД практически отсутствовал у лиц с ДАД >90 мм.рт.ст. (0,9%); не наблюдался он и у лиц с САД >152 мм.рт.ст. Все это наглядно свидетельствует о том, что истощение компенсаторных механизмов СГД происходит уже при артериальной гипертензии I степени.

Напротив, у лиц с пониженным САД (САД <120) нормальный профиль СГД регистрировался в 2 раза чаще (39%), чем у лиц с нормальным САД. Логичным объяснением данного феномена, на наш взгляд, является то, что снижение САД является одним из ранних компенсаторных механизмов в ответ на повышение уровня СВ и ОПСС (рис. 2).

Среди обследованных в возрасте 18-25 лет в отдельную группу были выделены анамнестически здоровые лица с нормальным АД (n=144). В данной категории профиль СГД 222 зарегистрирован лишь у каждого пятого (19,4%), что согласуется с ранее полученными результатами и дает основание утверждать, что гемодинамические расстройства, предшествующие АГ, формируются задолго до первых эпизодов подъема АД [5].

Чаще всего среди лиц с нормальным САД регистрировался профиль СГД 212 (25,3%); несколько реже (19,3%) – профиль СГД 221; у каждого десятого (9,6%) выявлялся профиль СГД 122. Подобная пропорция косвенным образом характеризует полиморфизм стартовых механизмов гемодинамических расстройств, предшествующих гипертонии: у трети пациентов (28,9%) они стартуют с повышения СВ (профиль СГД 221 и 122); у каждого пятого (профиль СГД 212) – с повышения ОПСС (рис. 3).

Перераспределение профилей СГД является обязательным атрибутом АГ; при этом гемодинамика может меняться по гиперкинетическому типу, для которого характерно увеличение показателей помповой активности сердца (УО, ЧСС), по гипокинетическому типу (отличительная особенность – преимущественный рост ОПСС) или эукинетическому типу, при котором значения всех трех показателей находятся в середине диапазона колебаний. В дебюте заболевания, как правило, превалирует гиперкинетическая гемодинамика, на поздних стадиях – гипокинетическая [6, 7].

Полученные данные подтверждают указанную закономерность; у лиц с более высоким САД наблюдалась тенденция к снижению СВ, в то время как доля лиц с повышенным ОПСС прямо пропорциональна уровню САД (рис.4).

В зависимости от соотношения СВ и ОПСС профили СГД были объединены нами в 3 группы: гиперкинетические профили (122, 221), эукинетические (222, 211, 321, 112, 113, 121, 123) и гипокинетические (311, 212). Связь различных форм СГД от уровня САД представлена на рис. 5, 6 и 7.

Среди самых распространенных гиперкинетических профилей СГД регистрировался профиль СГД 122; среди эукинетических – профиль СГД 123; среди гипокинетических – профиль СГД 311.

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что даже среди здоровых лиц с нормальным уровнем АД регистрация физиологического профиля СГД, для которого характерны нормальные показатели СВ и ОПСС, является скорее исключением, чем правилом. Доля лиц с нарушенными показателями СВ и ОПСС в возрасте 18-25 лет (80,6%) приблизительно соответствует распространенности АГ среди лиц старше 60 лет (80,7%). Данное соответствие позволяет предполагать, что формирование АГ начинается не в 40-50 лет, как это считалось ранее, а значительно раньше. Можно предположить, что гемодинамические расстройства в 25 лет – это артериальная гипертония в 60 лет!

Новейшие исследования доказывают тесную связь АГ с метаболическим синдромом. Считается, что гиперинсулинемия и гиперлептинемия, возникающие на фоне висцерального ожирения, связанного с метаболическим синдромом, способствуют усилению СВ и повышению ОПСС, запуская тем самым патологические механизмы АГ [8].

Зная персональный профиль СГД, можно подобрать АГП с учетом его направленного влияния на каждую составляющую данного профиля (табл. 3).

Установление соответствия между профилем СГД и влиянием АГП на СГД мы реализовали путем присвоения каждому лекарству соответствующего трехзначного кода (Код); первая составляющая Кода отображает влияние АГП на ЧСС (1- снижает, 2 – не влияет, 3 – повышает значение); вторая составляющая Кода отображает влияние АГП на ОПСС (1- снижает, 2 – не влияет, 3 – повы-

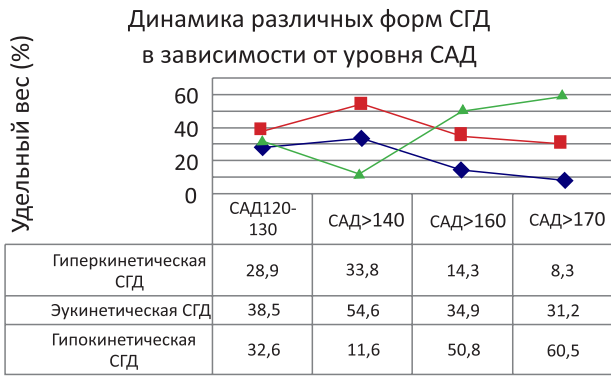


Рис. 4

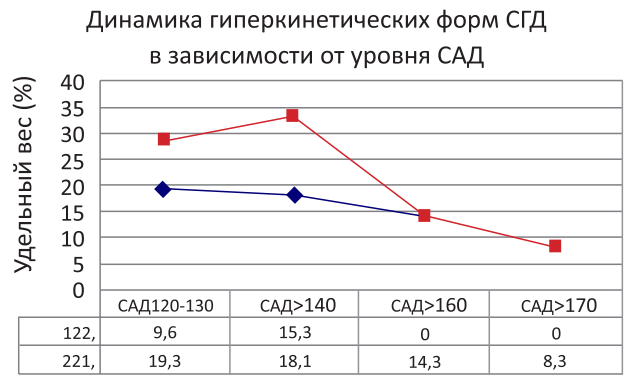


Рис. 5

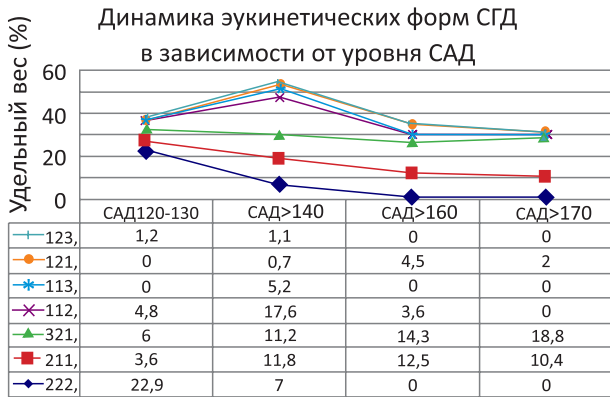


Рис. 6

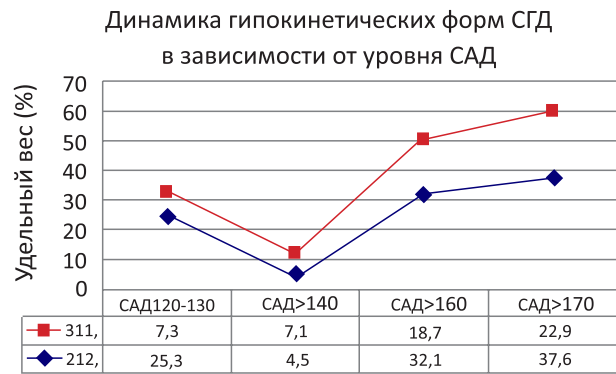


Рис. 7

Таблица 3. Влияние АГП на показатели СГД

Препарат	Регистрационный № (ГРЛП)	ЧСС	ОПСС 1	ОПСС 2	УО
Атенолол	ЛП002294-051113	снижается	повышается	снижается	снижается
Бисопролол	ЛП-004617-251117	снижается	повышается	снижается	снижается
Бетаксолол	ЛП-002502-160614	снижается	снижается	снижается	снижается
Невибилол	П N011417/01-100809	снижается	снижается	снижается	снижается
Метопролол	ЛП-001760-020712	снижается	повышается	снижается	снижается
Амлодипин	ЛС-001987	не меняется	снижается	снижается	не меняется
Дилтиазем	ЛС-001987-261211	снижается	снижается	снижается	не меняется
Нифедипин	ЛС-001381-190911	увеличивается	снижается	снижается	повышается
Нитрендипин	ЛП-003289-051115	увеличивается	снижается	снижается	не меняется
Моксонидин	ЛП-003255-151015	не меняется	снижается	снижается	не меняется
Каптоприл	ЛП-002918-170315	не меняется	снижается	снижается	не меняется
Хинаприл	П N014329/01-010411	не меняется	снижается	снижается	не меняется
Лизиноприл	ЛП-003753-260716	не меняется	снижается	снижается	не меняется
Периндоприл	ЛП-003712-290616	не меняется	снижается	снижается	повышается
Рамиприл	ЛП-003235-081015	не меняется	снижается	снижается	не меняется
Фозиноприл	ЛП-003603-040516	не меняется	снижается	снижается	не меняется
Эналаприл	ЛП-002572-080814	не меняется	снижается	снижается	повышается
Кандесартан	ЛП-002525-080714	не меняется	снижается	снижается	не меняется
Эпросартан	П N012018/01-110310	не меняется	снижается	снижается	не меняется
Ирбесартан	ЛП-003987-011216	не меняется	снижается	снижается	не меняется
Лозартан	ЛСР-010617/08-261208	снижается	снижается	снижается	повышается
Телмисартан	ЛП-004442-010917	не меняется	снижается	снижается	не меняется
Валсартан	ЛП-004219-300317	не меняется	снижается	снижается	не меняется
Индапамид	ЛП-003095-170715	не меняется	снижается	снижается	не меняется

«ЧСС» - частота сердечных сокращений; «ОПСС1» – общее периферическое сопротивление сосудов в первый месяц от начала лечения; «ОПСС2» – общее периферическое сопротивление сосудов спустя месяц от начала лечения; «УО» – ударный индекс.



Таблица 4. Влияние АГП на профиль СГД

Группа АГП	АГП	Влияние АГП на СГД (Код)
Антагонисты кальция	Нитрендипин	312
	Нифедипин	313
	Дилтиазем	112
	Амлодипин	212
Ингибиторы АПФ	Периндоприл, эналаприл	213
	Зофеноприл, каптоприл, хиноприл, лизиноприл, рамиприл, фозиноприл	212
	Бетаксолол	111
Бета-адреноблокаторы	Невибиллол	112
	Атенолол, бисопролоол, метопролол	141
	Лозартан	113
Блокаторы рецепторов ангиотензина	Валсартан, кандесартан, эпросартан, ирбесартан, телмисартан	212
Селективные агонисты имидозолиновых рецепторов	Моксонидин	212
Диуретики	Дихлотиазид, индапамид	212

Таблица 5. Влияние АГП на профиль СГД

Очередность (приоритет) выбора АГП	Характеристика
1	Нормализует измененные (повышенные или сниженные) показатели; не влияет на нормальные показатели
2	Нормализует повышенные показатели, снижает нормальный показатель
3	Нормализует повышенные показатели, не действует на пониженный показатель
4	Нормализует сниженные показатели, не влияет на нормальный показатель
5	Нормализует сниженные показатели, снижает нормальный показатель
6	Нормализует один показатель, не действует на два других
7	Нормализует один показатель, не действует на другой и снижает нормальное значение еще одного показателя
8	Нормализует один показатель, не действует на другой и повышает нормальное значение еще одного показателя

Таблица 6. Рейтинговый перечень АГП, соответствующий отдельным профилям СГД

Профиль СГД* ЧСС/УПСС/УИ	АД > 140	АД > 160	АД > 170	Код и рейтинговый порядок назначения АГП**
112	17.6	3.6	0	112, 111, 141, 212, 113
113	5.2	0	0	113, 112, 213, 212
121	0.7	4.5	2	111, 141, 212, 112
122	15.3	0	0	112, 141, 111, 212, 113, 213
123	1.1	0	0	113, 112, 213, 212
211	11.8	12.5	10.4	111, 212, 112
212	4.5	32.1	37.6	212, 112, 111, 141, 213
221	18.1	14.3	8.3	111, 212, 112
222	7	0	0	212, 112, 111, 141, 213, 312
311	7.1	18.7	22.9	212, 312
321	11.2	14.3	18.8	312, 212

\*Профиль СГД – соотношение ЧСС/УПСС/УИ, где 1 – повышенное значение показателя; 2 – нормально значение показателя; 3 – пониженное значение показателя.

\*\* Код АГП – влияние АГП на ЧСС/УПСС/УИ, где 1 – снижает показатель; 2 – не влияет на показатель; 3 – повышает показатель.

шает значение, 4 – повышает в первый месяц, снижает спустя месяц и далее); третья составляющая Кода отображает влияние АГП на УО (1- снижает, 2 – не влияет, 3 – повышает значение) (табл. 4).

Приоритет выбора АГП безусловно зависит от степени его модулирующего действия на персональный профиль СГД. Препаратом выбора является лекарство, оказывающее нормализующее влияние на измененные (увеличенные или сниженные) показатели ЧСС, УО и ОПСС и не влияющее на показатели СГД, находящиеся в пределах нормальных значений. Характеристики препаратов второй и последующих очередностей назначения представлены в табл. 5.

Установив соответствие между персональным профилем СГД и АГП, можно определить рейтинговое модулирующее влияние лекарств на каждый профиль СГД (табл. 6).

### Выводы

1. Гемодинамические расстройства формируются на доклинической стадии АГ, задолго (возможно за несколько десятков лет) до первых скачков АД.
2. У пациентов с повышенным АД регистрируется 15 вариантов профилей СГД.
3. Гемодинамическое влияние каждого АГП определяется его фармакодинамикой, а также персональным профилем СГД пациента.
4. Учет персонального профиля СГД является дополнительным критерием выбора АГП, повышающим эффективность лечения, основанного на Рекомендациях. Данный вывод основан на ранее полученных нами результатах, свидетельствующих о том, что данная технология эффективна у 9 пациентов из 10 [9].

### Заявление о соблюдении этических норм

Проведение научных исследований на человеке и/или на животных полностью соответствуют действующим национальным и международным нормам в области этики.

### Конфликт интересов

Не заявлен.

### Вклад авторов в работу

Авторы ознакомлены с критериями авторства ICMJE и одобрили конечную версию рукописи.

### Список литературы

1. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией.
2. Патологическая физиология [Учебник для студентов мед. вузов] Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць, А. В. Атаман и др. К.: "Логос", 1996
3. Интенсивная терапия. Руководство для врачей под редакцией В.Д. Малышева.// М.: Медицина, 2002.
4. Якушин М.А., Дасаева Л.А., Матюхина Е.Б. Алгоритм медикаментозного лечения артериальной гипертензии в пожилом и старческом возрасте. - Успехи геронтологии, 2011, Т.24, №4, с. 674-680.
5. Гнедов Д.В. К вопросу о состоянии системной гемодинамики у современной молодежи. // Вестник медицинского института Реавиз, №6(36), 2018, с. 36-37.
6. Хорошина Л.П. Гериатрия. Руководство для врачей- ГЕОТАР-Медиа, 2019. 698 с.
7. Зидек В. Артериальная гипертензия.- ГЕОТАР-Медиа, 2009. 206 с.
8. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. – М.: МЕД-пресс-информ, 2007. 224 с.
9. Якушин М.А., Александрова О.Ю., Якушина Т.И., Васильева Т.П. Экспертная система мониторинга и коррекции показателей системой гемодинамики в решении стратегических задач общественного здоровья. – Практическая медицина. Том 17, №5, 2019. Стр. 241-249.