

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

_____ Д.Л. Пиневич

« 17 » _____ 2018 г.

Регистрационный № 171-1218



МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», государственное научное учреждение «Институт физики им. Б.И. Степанова НАН Беларуси»

Авторы:

канд. мед. наук, доцент Р.В. Хурса, канд. мед. наук, доцент И.Л. Месникова,
канд. мед. наук, доцент Н.М. Еремина, канд. физ. наук М.В. Войтикова

Минск, 2018

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневиц

14.12.2018

Регистрационный № 171-1218

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Белорусский государственный медицинский университет», ГНУ «Институт физики им. Б. И. Степанова НАН Беларуси»

АВТОРЫ: канд. мед. наук, доц. Р. В. Хурса, канд. мед. наук, доц. И. Л. Месникова, канд. мед. наук, доц. Н. М. Еремина, канд. физ.-мат. наук М. В. Войтикова

Минск 2018

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АДцел — целевое артериальное давление
ДД — диастолический дисфункциональный фенотип
Г — гармонический фенотип
ДАД — диастолическое артериальное давление
ВНС — вегетативная нервная система
ВСР — вариабельность сердечного ритма
ЗОЖ — здоровый образ жизни
СД — систолический дисфункциональный фенотип
СРПВ — скорость распространения пульсовой волны
ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация
КАСПАД — количественный анализ связей параметров АД
КЖ — качество жизни
ЛФК — лечебная физическая культура
ПАД — пульсовое артериальное давление
ПД — переходный диасто-гармонический фенотип
ПС — переходный систоло-гармонический фенотип
САД — систолическое артериальное давление
 a — угловой коэффициент регрессии («прессорный»)
 Q — коэффициент-пересечение (показатель давления крови в области затухающей пульсовой волны)
ЭКГ — электрокардиография
ЭхоКГ — эхокардиография
СМАД — суточное мониторирование артериального давления
ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод определения гемодинамического фенотипа, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на диагностику заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Инструкция предназначена для врачей-кардиологов, врачей-терапевтов участковых, врачей общей практики и иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторных или стационарных условиях, для врачей функциональной диагностики, специалистов, занимающихся исследованиями кровообращения в научных целях.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Приборы для бескровного измерения кровяного давления на плече аускультативным (по Н. С. Короткову) или осциллометрическим способом (медицинские тонометры механические, полуавтоматические, автоматические).

2. Персональный компьютер с программным обеспечением, позволяющим построить линейную регрессию (электронная таблица «Excel», иные статистические программы).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Проведение специального скринингового обследования с целью выявления нарушений системы кровообращения (МКБ-Х, рубрика Z13.6).

2. Артериальная гипертензия.

3. Выявление аномальных показателей кровяного давления при отсутствии диагноза: повышенное АД при отсутствии диагноза гипертензии, неспецифическое низкое давление, наличие других симптомов и признаков, относящихся к системе кровообращения (МКБ-Х, рубрика R03).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Определение гемодинамического фенотипа осуществляется статистическим методом линейной регрессии параметров АД пациента по ряду его величин.

1. Производятся стандартные измерения АД на плече медицинским персоналом или самим пациентом в домашних условиях (после необходимого инструктажа о правилах измерения) в произвольные моменты времени или с заданной периодичностью вне зависимости от того, принимает ли пациент лекарственные средства. Измерения АД проводятся обычно 1–3 раза в день до получения оптимального количества величин для построения регрессии — 20–25 измерений. При низкой вариабельности АД (менее 10 мм рт. ст. в полученном ряду значений) возможно построение адекватной регрессии по более короткому ряду (6–7 измерений). Результаты каждого измерения отмечаются в дневнике наблюдения.

Оптимальный интервал времени, в течение которого должно быть получено необходимое количество величин АД, — 5–10 дней. По медицинским показаниям этот интервал может быть увеличен или сокращен.

2. Полученные при измерении параметры АД — значения САД, ДАД, а также ПАД, определяемого как разница САД и ДАД, из дневника наблюдения заносятся в электронную таблицу «Excel» на отдельный лист или в отдельный файл под фамилией пациента в виде одноименных столбцов (приложение 1) и используются для построения регрессии.

3. Путь получения регрессии в программе «Excel» стандартного программного обеспечения персональных компьютеров предполагает следующую последовательность действий. В меню «Данные» выбрать опцию «Анализ данных». В выплывающем окне «Инструменты анализа» выбрать опцию «Регрессия», подтвердить выбор (ОК).

В выплывающем окне регрессии ввести входные интервалы:

ряд величин САД — в окно «Входной интервал Y»,

ряд величин ПАД — в окно «Входной интервал X».

Подтвердить (ОК). Итоги регрессии выводятся на отдельный лист, в указанный интервал или отдельную книгу «Excel» (по желанию).

4. Оценить параметры качества полученной регрессии, приведенные в итогах: дисперсионный анализ (значимость F-критерия Фишера) и статистическая значимость коэффициентов (P), величина которых должна быть менее 0,05 (приложение 2). Если это требование не выполняется, для получения качественной регрессии следует увеличить число измерений АД.

5. Искомые коэффициенты, используемые для определения фенотипа, в итогах регрессии обозначены как «Y-пересечение» и «Переменная X1». В статистической модели кровообращения (приложение 3) они обозначены как коэффициенты Q (характеризует давление крови в области исчезающей пульсации) и a («прессорный» показатель) соответственно. По нахождению коэффициента a («Переменная X1») в обозначенных границах и соответствующего ему соотношения давлений САД, ДАД и Q определяется гемодинамический фенотип (таблица).

Таблица — Гемодинамические фенотипы и критерии их определения

Значения коэффициента a	Соотношение давлений САД, ДАД, Q	Гемодинамический фенотип
$1 < a < 2$	$Q < ДАД < САД$	Дисфункциональный диастолический
$a = 1$	$Q = ДАД < САД$	Пограничный диасто-гармонический
$0 < a < 1$	$ДАД < Q < САД$	Гармонический
$0 < a < 0,5$		«Миокардиально-недостаточный» подтип гармонического
$a = 0$	$ДАД < Q = САД$	Пограничный систоло-гармонический
$-1 < a < 0$	$ДАД < САД < Q$	Дисфункциональный систолический

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Ошибки могут возникать при несоблюдении правил измерения АД, а также при недостаточном количестве величин АД для получения качественной регрессии.

Во избежание ошибок должны соблюдаться принятые правила измерения АД. При самостоятельных измерениях АД в домашних условиях обязательны инструктаж и обучение пациентов.

Оптимальное количество величин АД, получаемых в желаемом интервале времени, и оптимальные интервалы времени наблюдения изложены в разделе «Описание технологии использования метода».

В сомнительных случаях (некачественная регрессия, пограничные фенотипы) целесообразно повторить определение фенотипа с большим количеством величин АД.

**Пример заполнения таблицы «Excel»
для последующего построения регрессии**

Пациент X.

САД	ДАД	ПАД
140	80	60
160	105	55
140	90	50
150	100	50
155	100	55
160	100	60
145	100	45
...

Вид распечатки результатов регрессии в программе «Excel»

Пациент Х.
ВЫВОД
ИТОГОВ

<i>Регрессионная статистика</i>						
Множественный						
R		0,5822418				
R-квадрат		0,3390056				
Нормированный						
R-квадрат		0,3169724				
Стандартная						
ошибка		5,5524041				
Наблюдения						
		32				
Дисперсионный анализ						
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Значимость F</i>	
Регрессия	1	474,3430079	474,3430	15,3861	0,000472	
Остаток	30	924,8757421	30,82919			
Итого	31	1399,21875				
	<i>Коэффициенты</i>	<i>Стандартная ошибка</i>	<i>t-статистика</i>	<i>P-значение</i>	<i>Нижние 95 %</i>	<i>Верхние 95 %</i>
Y-пересечение	93,612879	6,632807	14,11361	8,74923E-15	80,06687	107,158
Переменная X 1	0,559366	0,142603	3,922520	0,00047	0,268130	0,85060

Примечание — полужирным шрифтом выделены показатели качества регрессии и коэффициенты.

**Определение гемодинамического фенотипа путем КАСПАД
предполагает построение линейной регрессии по индивидуальному ряду
величин АД пациента**

Линейная регрессия параметров АД в общем аналитическом виде выглядит уравнениями 1 и 2 I порядка:

$$\text{САД} = Q + a\text{ПАД}, \quad (1)$$

$$\text{ДАД} = Q + (a-1)\text{ПАД}. \quad (2)$$

Полученные индивидуальные коэффициенты регрессии a и Q имеют определенный физический смысл:

свободный член Q (пересечение) характеризует АД в области затухающей пульсации при $\text{ПАД} = 0$ и в определенной степени отражает уровень обмена веществ между кровью и тканями, поскольку кровоток приобретает неп пульсирующий характер в конечной части артериол;

угловой коэффициент a («прессорный») в (1) отражает вклад ПАД, (барического эквивалента сердечного выброса) в формирование САД, и по его значению определяется гемодинамический фенотип;

угловой коэффициент $(a-1)$ в (2) является, соответственно, «депрессорным», поскольку отражает обратно направленное по отношению к «прессорному» коэффициенту a участие в продвижении крови «периферического сердца» (эластичность резистивных сосудов и работу скелетных мышц).

Ввиду наличия очевидной связи между САД и ДАД, опосредованной величиной ПАД ($\text{ПАД} = \text{САД} - \text{ДАД}$), для определения гемодинамического фенотипа достаточно регрессии САД по ПАД, представленной уравнением (1).

Гемодинамический фенотип характеризует индивидуальные особенности функционирования системы кровообращения как организованного процесса сердечно-сосудистого взаимодействия в продвижении крови в интервале времени наблюдения. При стабильном состоянии кровообращения фенотип достаточно постоянен, но может меняться при изменении условий существования, поскольку отражает гомеостаз и адаптацию: при естественном старении, заболеваниях, под влиянием лечения и др. Как гармонический, так и дисфункциональные фенотипы существуют независимо от уровня измеряемого АД (нормотензия, АГ, гипотензия), а их распространенность в популяции зависит от возраста и состояния здоровья индивидуумов.

Гармонический фенотип означает, что участие сердца (пропульсивная работа левого желудочка) в обеспечении циркуляции крови составляет большую часть, а участие сосудов («периферии»), соответственно, меньшую, причем отрицательно направленную, так как $(a-1) < 0$.

Распространенность фенотипа Г среди практически здоровых молодых людей (до 30 лет) составляет 65 % и более, с возрастом убывает до 45 % и менее (среди пожилых и старых людей) за счет увеличения частоты диастолического дисфункционального и пограничного с ним типов.

Уменьшение «прессорного» коэффициента до $0 < a < 0,5$ предполагает, что в кровообращении снижена роль миокардиальной составляющей при соответствующем возрастании роли периферической составляющей («миокардиально-недостаточный» подтип гармонического фенотипа). Среди здоровых людей тот подтип наиболее часто имеют лица, занимающиеся спортом (до 70 %).

Фенотип ДД характеризуется чрезмерным возрастанием роли систолической составляющей в кровообращении при соответствующем снижении роли его диастолической (периферической, сосудистой) составляющей, на что указывает значение коэффициента $a > 1$.

Фенотип ДД является результатом адаптации к неблагоприятным условиям существования организма: продолжительная низкая физическая активность; повышенная жесткость сосудов, в т. ч. при атеросклерозе, старении; психоэмоциональные перегрузки; формирование вегетативного дисбаланса с преобладанием влияния симпатического отдела ВНС и повышение степени централизации управления сердечным ритмом; увеличение объема левого желудочка сердца при заболеваниях (например, АГ, клапанные пороки сердца и др.).

Фенотип ДД у нормотензивных молодых людей сопряжен с повышенной жесткостью сосудов — увеличенной СРПВ и большей распространенностью нарушений ЭЗВД по сравнению с фенотипом Г (у 65 и 30,7 % соответственно, $p < 0,05$). У нормотензивных лиц при длительном сохранении фенотипа ДД повышена вероятность развития АГ в будущем. Регулярная физическая активность и занятия физкультурой позволяют изменить этот фенотип на гармонический при условии отсутствия органических причин данного фенотипа.

Пациенты с АГ фенотипа ДД статистически значимо ($p < 0,05$) отличаются от лиц фенотипом Г:

- более высокой степенью АГ;

- более редким достижением АДцел при медикаментозном лечении независимо от используемых основных групп антигипертензивных средств и их количества: у 22–45 % пациентов (в зависимости от клинической ситуации и медикаментозного лечения), при Г-типе — у 40–75 % пациентов;

- более низким КЖ, особенно в физической его составляющей, а при недостижении АДцел — и по другим составляющим КЖ;

- при недостигнутом АДцел у пациентов с АГ этого фенотипа интенсификация медикаментозного лечения не увеличивает вероятность достижения АДцел, но достоверно уменьшает КЖ, в первую очередь, в физической сфере. Кроме того, интенсивное медикаментозное лечение пациентов с фенотипом ДД может приводить к чрезмерному снижению давления Q — до 50 мм рт. ст. и менее, что сопряжено с повышенным риском острых гипотензивных эпизодов.

Исходя из вышеизложенного, пациенты с АГ фенотипа ДД изначально нуждаются в комплексном амбулаторном лечении, включающем не только рекомендованные антигипертензивные средства, но и немедикаментозные способы — ЛФК, физио- и психотерапевтические методы и др., а также адъювантные лекарственные средства, влияющие на сосудистую жесткость, психоэмоциональное состояние и др.

Систолический дисфункциональный фенотип определяет область диаметрально противоположной фенотипу ДД дисфункциональной гемодинамики, выражающейся в чрезмерном возрастании роли «периферического сердца» при снижении роли миокарда левого желудочка, на что указывают значения коэффициента $a < 0$. Фенотип СД изучен недостаточно из-за редкости его в популяции (1–3 %), особенно у лиц старшего возраста и при АГ. У практически здоровых молодых людей отличается от фенотипа Г значительным снижением жесткости артерий, умеренно повышенным ОПСС. При АГ отмечается редко (до 1 %), исследован недостаточно. Не исключена повышенная вероятность сосудистых спазмов и склонность к тромбообразованию (по данным единичных наблюдений).

Пограничные состояния между гармоническим фенотипом и одним из дисфункциональных ПД или с ПС отражают период переходного состояния и обычно существуют кратковременно, но могут быть и результатом индивидуально недостаточного количества измерений АД.

Все фенотипы имеют адаптационный характер и обычно достаточно стабильны на протяжении длительного периода. В случае изменения фенотипа необходим врачебный анализ, по показаниям — дополнительные лабораторно-инструментальные методы диагностики, планирование методов профилактики и/или коррекция лечения пациента. Например, изменение фенотипа ДД на Г при АГ может быть псевдонормализацией, требующей медицинского уточнения причины ослабления роли миокарда в продвижении крови, а может быть положительным результатом «активизации» периферического звена за счет адекватного лечения или изменения образа жизни.

Рекомендации по наблюдению лиц с нормальным АД и пациентов с АГ в зависимости от фенотипа в условиях первичной медицинской помощи изложены в таблицах 1 и 2 приложения 3.

Таблица 1. — Фенотипы у лиц с нормальным АД и рекомендации по амбулаторному наблюдению

Фенотип	Параметры фенотипа, клиническая интерпретация	Рекомендации по наблюдению
Г (гармонический)	$0 < a < 1$, соотношение давлений: ДАД < Q < САД Оптимум нормы: $0,5 \leq a < 1$ Норма величины Q при оптимуме a — 70–99 мм рт. ст., в среднем — 90,2 (95 % ДИ 88,8–91,6) мм рт. ст.) При Q > 100 мм рт. ст. и оптимуме a — скрытая АГ гармонического типа При $0 < a \leq 0,5$ — миокардиально-недостаточный подтип (МН) Норма величины Q при подтипе МН — 110–125 мм рт. ст.	Диспансерное динамическое наблюдение по группе ДІ–ДІІ; КАСПАД — 1 раз в 2 года При подтипе МН: КАСПАД — 1 раз в год; по показаниям — контроль ЭКГ, ЭхоКГ При скрытой АГ — проведение диагностики для подтверждения/исключения АГ согласно клиническому протоколу
ДД	$1 < a < 2$, соотношение давлений: Q < ДАД < САД Величина Q — менее 80 мм рт. ст., в среднем — 61,9 (95 % ДИ 59,3–64,5) мм рт. ст. При Q > 80 мм рт. ст. — скрытая АГ дисфункционального диастолического типа	Диспансерное динамическое наблюдение по группе ДІІ; КАСПАД — 2 раза в год, контроль ЭКГ ЭхоКГ, исследование СРПВ и ЭЗВД, анализ ВСР — по показаниям ЗОЖ. Увеличение физической активности — занятия физкультурой 2–3 раза в неделю по 30–45 мин. Обучение активному расслаблению (релаксационные методики) При скрытой АГ — диагностика для подтверждения/исключения АГ по протоколу
СД	$-1 < a < 0$, соотношение давлений — ДАД < САД < Q Величина Q — более 100 мм рт. ст., в среднем — 123,9 (95 % ДИ 115,9–131,9) мм рт. ст. При Q > 130 мм рт. ст. — скрытая АГ дисфункционального систолического типа	Диспансерное динамическое наблюдение по группе ДІІ; КАСПАД — 2 раза в год, контроль ЭКГ ЭхоКГ, исследование СРПВ и ЭЗВД, анализ ВСР, коагулограмма — по показаниям. ЗОЖ с адекватной физической активностью. Обучение активному расслаблению (релаксационные методики) При скрытой АГ — диагностика для подтверждения/исключения АГ по протоколу
ПД, ПС	Не имеют самостоятельного значения, существуют недолго Могут быть «ложными» при индивидуально недостаточном количестве измерений АД	Повторить определение фенотипа с увеличенным количеством значений АД

Таблица 2. — Фенотипы у лиц с АГ и рекомендации по наблюдению в амбулаторных условиях

Фенотип	Параметры фенотипа	Рекомендации по наблюдению
Г (гармонический)	$0 < a < 1$, соотношение давлений: ДАД < Q < САД Величина Q — более 100 мм рт. ст. при $0,5 \leq a < 1$ или более 110 мм рт. ст. при $0 < a < 0,5$	Диспансерное динамическое наблюдение (по группе ДШ) и лечение АГ согласно клиническому протоколу, дополнительно КАСПАД — 1 раз в год При недостигнутом АДцел путем использования комплекса лекарственных средств — обязательно укрепление физической составляющей здоровья (увеличение повседневной физической активности, ЛФК); исследование КЖ и консультация психотерапевта для обучения активному расслаблению, улучшения субъективной оценки состояния здоровья
ДД	$1 < a < 2$, соотношение давлений: Q < ДАД < САД Величина Q — более 80 мм рт. ст.	Диспансерное динамическое наблюдение (по группе ДШ) и лечение АГ согласно клиническому протоколу, дополнительно КАСПАД — 2 раза в год, ЭхоКГ 1 раз в год При этом фенотипе показаны преимущественно комбинированные лекарственные средства; обязательно — ЛФК и увеличение повседневной физической активности; обучение релаксационным методикам При недостигнутом АДцел — исследование КЖ и консультация психотерапевта для обучения активному расслаблению, улучшения субъективной оценки состояния здоровья; назначение адъювантных средств, влияющих на сосудистую жесткость, на психоэмоциональное состояние и др.

Продолжение таблицы 2

СД	$-1 < a < 0$, соотношение давлений — ДАД < САД < Q, Величина Q — более 130 мм рт. ст.	Диспансерное динамическое наблюдение (по группе ДШ) и лечение АГ согласно клиническому протоколу, КАСПАД — 2 раза в год, по показаниям — чаще. ЭхоКГ — 1 раз в год; исследование СРПВ и ЭЗВД, коагулограмма — однократно, в дальнейшем — по показаниям. ЗОЖ; обучение релаксационным методикам
ПД, ПС	Не имеют самостоятельного значения, могут быть «ложными» — при индивидуально недостаточном количестве измерений АД	Повторить определение фенотипа с увеличенным количеством изменений АД