

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ОСОБЕННОСТИ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

УДК 616.127—005.8+616.24—002

Поступила 13.05.2011 г.



А.Г. Фролов, врач отделения интенсивной терапии¹;

А.А. Некрасов, к.м.н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии²;

А.Н. Кузнецов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии²;

Вл.В. Шакарин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ФПКВ²

¹Городская клиническая больница №5, Н. Новгород;

²Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Цель исследования — определить возможные предикторы развития инфаркта миокарда (ИМ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и оценить влияние бронхолегочной патологии на процессы постинфарктного ремоделирования миокарда.

Материалы и методы. Обследовано 235 пациентов, которые были разделены на три группы. 1-я группа (n=70) представлена больными ИМ в сочетании с ХОБЛ, 2-я группа (n=39) — больными ИМ, 3-я (n=126) — больными ХОБЛ. Для оценки влияния обострения ХОБЛ на ремоделирование миокарда 1-я группа была дополнительно подразделена на две подгруппы по 35 человек: без обострения ХОБЛ и с его клиническими признаками.

Заключение. Наличие ХОБЛ негативно влияет на процессы постинфарктного ремоделирования за счет усугубления систолической дисфункции левого желудочка и дилатации сердца. Обострение бронхолегочной патологии является фактором, провоцирующим развитие ИМ, а также может стать триггером острых коронарных событий в результате активации системного воспаления.

Ключевые слова: ХОБЛ, инфаркт миокарда, предикторы, ремоделирование миокарда.

English

Predictors of myocardial infarction and the features of postinfarction remodelling in patients with chronic obstructive pulmonary disease

A.G. Frolov, Physician, Intensive Care Unit¹;

A.A. Nekrasov, PhD, Tutor, the Department of Departmental and Outpatient Therapy²;

A.N. Kuznetsov, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Departmental and Outpatient Therapy²;

Vi.V. Shkarin, D.Med.Sc., Professor, Head of Department of Therapy, the Faculty of Doctors' Advanced Training²

¹City Clinical Hospital No.5, Nizhny Novgorod;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

The aim of the investigation is to determine possible predictors of myocardial infarction (MI) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and assess the effect of bronchopulmonary pathology on the processes of postinfarction cardiac remodelling.

Materials and Methods. 235 patients were examined and divided into three groups. The 1st group (n=70) consisted of patients with MI combined with COPD, the 2nd group (n=39) — MI patients, and the 3rd one (n=126) — COPD patients. To assess the effect of COPD exacerbation on cardiac remodelling, the first group was subdivided into 2 subgroups: the patients without COPD exacerbation (n=35) and the patients with COPD signs (n=35).

Conclusion. The presence of COPD has a negative effect on the processes of postinfarction remodelling due to the aggravation of systolic dysfunction of the left ventricle and dilatation of the heart. The exacerbation of bronchopulmonary pathology is the factor that triggers MI, as well as it can be the trigger of acute coronary events resulting from the activation of systemic inflammation.

Key words: COPD, myocardial infarction, predictors, remodelling.

Для контактов: Фролов Александр Геннадьевич, тел. раб. 8(831)432-70-01; e-mail: Frolov@mucos.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) часто сочетаются и относятся к ведущим причинам инвалидизации и смертности во всем мире [1–3]. Установлено, что ХОБЛ является независимым фактором риска ИБС, включая острые сердечно-сосудистые заболевания, тяжелые аритмии и внезапную коронарную смерть [4, 5]. В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ большое место занимает системное воспаление, с учетом его роли в дестабилизации атеросклеротических бляшек [3, 6–8].

Данных о том, какие именно категории больных ХОБЛ имеют наибольший риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и других сердечно-сосудистых заболеваний, в литературе недостаточно. Требуется уточнить наличие предикторов ИМ среди маркеров системного воспаления, нейрогормональных сдвигов, показателей спирометрии и эхоКГ.

До конца не оценено влияние обострения ХОБЛ на последующие процессы постинфарктного ремоделирования миокарда и функциональное состояние больного [9].

Цель исследования — установить возможные предикторы развития инфаркта миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких и оценить влияние бронхолегочной патологии на процессы постинфарктного ремоделирования миокарда.

Материалы и методы. Обследовано 235 пациентов, которые были разделены на три группы. 1-я группа (n=70) представлена больными ИМ в сочетании с ХОБЛ, во 2-ю (n=39) вошли больные ИМ, в 3-ю (n=126) — ХОБЛ.

Все больные ИМ были госпитализированы в течение первых суток заболевания. К критериям исключения были отнесены тяжелые заболевания печени, почек, сахарный диабет 1-го типа, инсульты в течение полугода, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), выраженная хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса до развития ИМ. 1-я и 2-я группы были близки по возрасту (66,4±11,6 и 65,4±9,1 года; p=0,64); полу (мужчин 44 (62,9%) и 23 (58,9%); p=0,68); частоте Q-инфарктов (46 (65,7%) и 27 (69,2%); p=0,71); количеству повторных ИМ (9 (12,9%) и 6 (15,4%); p=0,71); локализации ИМ (передний — у 53 (75,7%) и 26 (66,7%); p=0,31); частоте АГ (44 (62,9%) и 28 (71,8%); p=0,34) и сахарному диабету 2-го типа (11 (15,7%) и 6 (15,4%); p=0,96); по характеру лечения ИМ, кроме доли пациентов, получавших β-блокаторы (35 (50%) и 38 (97,4%); p<0,001).

Для оценки влияния обострения ХОБЛ на ремоделирование миокарда 1-я группа была дополнительно подразделена на две подгруппы по 35 человек: пациенты без обострения ХОБЛ и больные с его клиническими признаками, нуждающиеся в антибактериальной терапии в остром периоде ИМ. При сравнении подгрупп оказалось, что лица с обострением ХОБЛ были старше (62,1±11,6 и 70,3±10,1 года; p=0,010), имели большую степень тяжести ХОБЛ (1,6±0,5 и 1,97±0,58; p=0,011) и реже получали β-блокаторы (22 (62,9%) и 13 (37,1%); p=0,033), при этом обе подгруппы были сходны по полу,

локализации и варианту ИМ, наличию АГ и других коморбидных состояний (p>0,05).

Больным, перенесшим ИМ, дважды (через 3 дня и 6 мес после ИМ) проводили эхоКГ и исследовали уровень С-реактивного белка (СРБ). Кроме того, в сроки через 4 нед и 6 мес после ИМ оценивали функциональное состояние по тесту 6-минутной ходьбы и по шкале оценки клинического состояния (ШОКС).

3-ю группу обследованных составили 126 больных ХОБЛ (средний возраст — 60,90±9,04 года; мужчин — 86 (68,2%); стаж ХОБЛ — 17,30±11,36 года; степень тяжести — 2,60±0,88), которых наблюдали 20,8±7,4 мес для установления частоты развития и выявления предикторов ИМ. Критерии исключения были аналогичны указанным для 1-й и 2-й групп и дополнительно включали установленный диагноз ИБС. В начале наблюдения этим больным проводили клинические и лабораторные исследования, эхоКГ, спирометрию, определяли уровень пептида NT-proBNP иммунохимическим методом, активность ренина и плазменную концентрацию альдостерона радиоиммунологическим способом. Использовали наборы Roche Diagnostics и IMMUNOTECH. В последующем за больными осуществляли длительное наблюдение: отслеживали частоту развития и возможные факторы риска ИМ.

ЭхоКГ проводили на сканере LOGIQ-5. Анализировали фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), конечный диастолический и систолический размеры (КДР и КСР) левого желудочка (ЛЖ), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и соответствующие индексы (ИКДР, ИКСР, ИММЛЖ), относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ, индексы левого предсердия (ИЛП) и правого желудочка (ИПЖ). Дополнительно в 4-камерной позиции измеряли КДР камер сердца, в том числе правого и левого предсердий. Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) рассчитывали по методу A. Kitabatake.

При статистическом анализе данные были обработаны с использованием критериев Манна–Уитни — для сравнения количественных показателей между двумя группами, Крускала–Уоллиса — для сравнения нескольких групп количественных данных, Спирмена — для оценки корреляционных взаимосвязей, Пирсона (χ^2) — для сравнения качественных показателей, Вилкоксона — при измерениях количественных данных в динамике. Для выявления возможных предикторов ИМ при ХОБЛ применяли однофакторный анализ в модели логистической регрессии. Данные представлены в виде $M \pm SD$ — при нормальном и в виде Me [25; 75] — при отличном от нормального распределении. При представлении результатов сравнительного анализа количественного показателя в ряду выборок анализировали характер распределения в каждой из них, и при выявлении отличий от нормального хотя бы в одном случае все данные описывали как Me [25; 75].

Результаты и обсуждение. На первом этапе оценивали влияние сопутствующей ХОБЛ на процессы постинфарктного ремоделирования миокарда.

Прежде всего сравнили структурно-функциональное состояние сердца в остром периоде ИМ у двух категорий больных: при сопутствующей ХОБЛ (n=70) и без

нее (n=39). При сочетанной патологии установлены статистически значимое ухудшение сократимости ЛЖ (ФВ составила 44,50±8,29 против 49,50±7,21%; p=0,009), существенная дилатация ПЖ, возможно, развившаяся еще до появления ИМ (ИПЖ составил 1,41±0,22 и 1,32±0,20 см/м²; p=0,025), тенденции к расширению других камер сердца, включая ЛП (ИЛП равнялся 2,20±0,35 и 2,12±0,32 см/м²; p=0,12).

По данным корреляционного анализа, в группе сочетанной патологии отмечены взаимосвязи между СРБ и эхоКГ-сдвигами острого периода (для сердечного индекса: r=-0,26 (p=0,005); для КСР: r=0,24 (p=0,047); для ОТС: r=0,24 (p=0,041); для ИММЛЖ: r=0,30 (p=0,012). По-видимому, процессы сердечно-сосудистого ремоделирования в этой группе протекали агрессивнее, с большими нарушениями сократительной функции и дилатацией камер сердца (особенно ПЖ). Нельзя исключить, что на структурно-функциональную перестройку сердца негативно влияли и характерные для ХОБЛ системно-воспалительные сдвиги, так как увеличение СРБ отчетливо ассоциировалось с нарастанием размеров полостей сердца, толщины стенок, ММЛЖ и со снижением его систолической функции по показателю сердечного индекса.

Поскольку обострение ХОБЛ заведомо сопровождается нарастанием системно-воспалительных сдвигов, можно предположить более выраженную структурно-геометрическую перестройку сердца в случае развития ИМ в фазу обострения бронхолегочной патологии.

Для уточнения этого вопроса дополнительно сопоставили динамику постинфарктного ремоделиро-

вания сердца у больных в случаях развития ИМ при ХОБЛ вне обострения; ИМ на фоне обострения ХОБЛ; ИМ без сопутствующей бронхолегочной патологии (табл. 1). В остром периоде ИМ у больных с обострением ХОБЛ отмечали наиболее выраженное расширение ЛП (p=0,014) и отчетливое, близкое к уровню статистической значимости увеличение ИПЖ (p=0,054). Группа пациентов с сочетанной патологией, но без обострения ХОБЛ с точки зрения тяжести структурной перестройки правых и левых отделов сердца по большинству показателей занимала промежуточное положение между лицами с обострением бронхолегочной патологии и больными с изолированно протекающим ИМ.

К концу 6-месячного периода наблюдения многие различия между группами не только сохранились, но и стабилизировались, став еще более значимыми (в том числе дилатация ПЖ по ИПЖ, p=0,012).

Пациенты, у которых ИМ возник в фазу обострения ХОБЛ, наряду с агрессивным сердечно-сосудистым ремоделированием характеризовались еще и худшим функциональным состоянием по результатам ШОКС и теста 6-минутной ходьбы, которое сохранялось как через 4 нед, так и через 6 мес после ИМ (см. табл. 1). По-видимому, наличие обострения ХОБЛ на момент развития ИМ может оказывать негативное влияние на процессы постинфарктного ремоделирования миокарда в остром и постгоспитальном периодах и сопровождается ухудшением функционального состояния больного.

Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что у половины больных с сочетанием ИМ и ХОБЛ (у 35 из 70 человек) острый коронарный синдром развился на фоне клинически явного обострения бронхолегочной патологии. По-видимому, фаза обострения не только негативно влияет на постинфарктные процессы, но и является фактором, провоцирующим развитие ИМ, триггером острых коронарных событий у больных ХОБЛ. Повышение риска развития ИМ на фоне обострения ХОБЛ может быть связано с такими механизмами, как дополнительная нагрузка на гемодинамику с увеличением работы сердца, рост давления в легочной артерии и повышение работы дыхательных мышц, активности симпатoadrenalовой системы, ренин-ангиотензин-альдестероновой системы (РААС), выброс провоспалительных цитокинов из очага воспаления в системный кровоток.

На втором этапе анализировали результаты 20-месячного наблюдения за 126 больными ХОБЛ без установленного диагноза ИБС с целью выявления у них возможных предикторов развития ИМ из числа определявшихся в начале исследования

Таблица 1

Динамика эхоКГ в группах с сочетанием ИМ и ХОБЛ (вне и в период обострения) и ИМ без ХОБЛ (Ме [25; 75])

Показатель	ИМ при ХОБЛ вне обострения (n=35)	ИМ при ХОБЛ в период обострения (n=35)	ИМ (n=39)
ФВЛЖ, %:			
исходно	42,0 [38,0; 48,0]	44,0 [39,0; 52,0]	48,0 [44,0; 55,0]
через 6 мес	45,0 [39,0; 49,0]*	43,0 [40,0; 51,0]	50,0 [45,0; 54,0]
ИЛП, см/м ² :			
исходно	2,11 [1,85; 2,45]	2,28 [2,07; 2,43]	2,10 [1,88; 2,31]
через 6 мес	2,14 [1,83; 2,45]	2,28 [2,08; 2,46]	2,00 [1,73; 2,19]*
ИКДР, см/м ² :			
исходно	2,81 [2,62; 3,06]	2,82 [2,55; 3,11]	2,70 [2,50; 3,12]
через 6 мес	2,89 [2,66; 3,20]	2,85 [2,61; 3,20]	2,83 [2,60; 3,18]*
ИПЖ, см/м ² :			
исходно	1,39 [1,15; 1,59]	1,41 [1,28; 1,57]	1,28 [1,17; 1,45]
через 6 мес	1,36 [1,18; 1,54]	1,42 [1,19; 1,61]	1,17 [1,15; 1,38]**
Тест 6-минутной ходьбы:			
исходно	308 [206,0; 476,0]	290 [201,0; 360,0]	435 [380,0; 490,0]
через 6 мес	342 [240,0; 480,0]*	321 [260,0; 370,0]*	450 [395,0; 500,0]*
ШОКС:			
исходно	4,0 [1,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	2,0 [1,0; 4,0]
через 6 мес	3,0 [1,0; 4,0]**	3,0 [2,0; 4,0]**	1,0 [1,0; 3,0]**

*Статистически значимая разница исходных значений с показателями через 6 мес, p<0,05; ** — p<0,01.

Таблица 2

Некоторые потенциальные факторы риска развития ИМ у больных ХОБЛ по данным однофакторного регрессионного анализа

Признак	ОШ [95% ДИ]*	p
Стаж ХОБЛ	1,04 [0,98; 1,10]	0,18
Курение	14,65 [1,34; 159,4]	0,026
Степень одышки	2,64 [1,12; 6,22]	0,025
ОФВ ₁	0,96 [0,91; 1,02]	0,23
Креатинин	1,05 [1,00; 1,11]	0,018
Активность ренина	1,19 [1,08; 1,32]	0,0001
КДРЛП	1,09 [0,96; 1,23]	0,18
КДРПП	1,09 [0,98; 1,21]	0,087
СрдЛА	1,01 [0,93; 1,09]	0,76

* ДИ — доверительный интервал.

клинических, спирометрических, эхоКГ-показателей и маркеров нейрогормональных сдвигов. За время наблюдения ИМ развился у 8 пациентов (6,3%).

Проанализированы потенциальные факторы риска, влияние которых на отношение шансов (ОШ) было статистически значимым или приближалось к порогу статистической значимости по данным однофакторного регрессионного анализа (табл. 2).

Самыми весомыми из числа клинических характеристик оказались степень одышки и факт курения, наличие которых увеличивало риск развития ИМ. Спирометрические показатели не были статистически значимыми предикторами ИМ, хотя меньшая степень бронхиальной обструкции ассоциировалась с недостоверным снижением риска, как показано на примере объема форсированного выдоха (ОФВ₁). Среди рутинно определяемых биохимических показателей наибольшее значение имел креатинин, что не исключает негативного влияния минимальных почечных дисфункций на развитие коморбидных состояний при ХОБЛ. Среди исследованных маркеров нейрогормональных сдвигов важным и наиболее весомым фактором оказалась активность ренина, повышение которой статистически значимо ассоциировалось с увеличением риска ИМ. Исходные показатели эхоКГ не были статистически значимыми предикторами ИМ, хотя, судя по показателю КДР правого предсердия, нельзя исключить некоторое увеличение риска при нарастании процессов дилатации. Показатель СрдЛА также не продемонстрировал статистически значимой связи с риском развития ИМ, несмотря на его доказанное негативное влияние на некоторые иные неблагоприятные исходы ХОБЛ [10].

Судя по полученным данным, увеличение риска развития ИМ у данной категории больных может ассоциироваться не только с такими известными факторами, как курение, но и с нарушениями функционального состояния пациента (особенно с гиперренинемией). Хотя роль активации РААС требует уточнения с привлечением большего количества больных и использования методов многофакторного анализа, можно предположить положительный эффект более широкого назначения

блокаторов РААС при ХОБЛ с точки зрения уменьшения сердечно-сосудистого риска.

Заключение. Наличие ХОБЛ активизирует процессы постинфарктного ремоделирования миокарда за счет усугубления систолической дисфункции левого желудочка и дилатации сердца.

Системное воспаление ведет к акселерации структурно-геометрической перестройки сердца. Обострение бронхолегочной патологии на момент развития ИМ негативно влияет на процессы постинфарктного ремоделирования. Фаза обострения является фактором, провоцирующим развитие ИМ, и триггером острых коронарных событий у больных ХОБЛ.

Факторами риска ИМ при ХОБЛ также могут выступать курение, нарушения функционального состояния пациента и гиперренинемия. Не исключен положительный эффект более широкого назначения блокаторов РААС в плане уменьшения сердечно-сосудистого риска.

Литература

1. Global Initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1–100. Updated 2007.
2. Кароли Н.А., Ребров А.П. Предикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ. Пульмонология 2007; 3: 77–80.
3. Авдеев Е.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации. Пульмонология 2008; 1: 5–13.
4. Feary J.R., Rodrigues L.C., Smith C.J., Hubbard R.B., Gibson J.E. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. Thorax 2010 Nov; 65(11): 956–962.
5. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest 2005; 128: 2640–2646.
6. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation 2003 Mar 25; 107(11): 1514–1519.
7. Salpeter S.R. Do inhaled anticholinergics increase or decrease the risk of major cardiovascular events: a synthesis of the available evidence. Drugs 2009 Oct 22; 69(15): 2025–2033.
8. Calverley P.M., Scott S. Is airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) a risk factor for cardiovascular events? COPD. Chest 2006 Dec; 3(4): 233–242.
9. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J., Hubbard R.B., Wedzicha J.A. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. Chest 2010 May; 137(5): 1091–1097.
10. Батыралиев Т.А., Махмутходжаев С.А., Патарая С.А. и др. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть IV. Хронические заболевания легких. Кардиология 2006; 3: 77–88.