

УДК 616.127-005.8-08-06:616.12-008.46-036.12

ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ И РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПРОЦЕССЕ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**О.В. Мельниченко, В.В. Шкарин, А.А. Некрасов, А.Н. Кузнецов, Н.Ю. Лобанова,**ГОВ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития»,
МЛПУ «Городская клиническая больница № 5», г. Н. Новгород.*Мельниченко Олеся Владимировна, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии НижГМА –
раб. тел.: (831) 436-99-76, e-mail: olmel@hotmail.ru*

Проведен проспективный анализ неблагоприятных исходов и развития хронической сердечной недостаточности, особенностей постинфарктного ремоделирования левого желудочка. Установлено, что к прогностически неблагоприятным признакам, позволяющим в первые 2 суток инфаркта миокарда выявлять пациентов с риском неблагоприятного развития хронической сердечной недостаточности, относятся: возраст, высокий балл по ШОКС, ОЛЖН, высокий показатель С-реактивного белка и данные ЭхоКГ: миокардиальный стресс и индекс нарушений локальной сократимости. Выявлены особенности развития хронической сердечной недостаточности с неблагоприятным исходом при постинфарктном ремоделировании с формированием геометрии левого желудочка по эксцентрическому типу. Установлены независимыми предикторы неблагоприятного исхода ХСН через 6 месяцев, определяемые в ранние сроки ИМ: на 1-2-е сутки – сумма баллов по ШОКС и индекс нарушений локальной сократимости, через 3 недели – данные по ШОКС.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, постинфарктное ремоделирование левого желудочка, независимые предикторы.

Prospective analysis of poor outcomes and development of chronic heart failure, peculiarities of postinfarction remodeling of left ventricle was done. It is found that following things refer to prognostic unfavorable signs allowing within first two days of myocardial infarction to detect patients with risk of unfavorable development of chronic heart failure: age, high score for rating scale of clinical state, complications of left ventricle failure, high indicator of C-reactive protein and data of echocardiography: myocardial stress and failure index of local contractility. Peculiarities of development of chronic heart failure with poor outcome in the case of postinfarction remodeling with formation of left ventricle shape by eccentric type are found. Independent predictors of poor outcome for chronic heart failure after 6 months, detected during early periods of myocardial infarction are specified: in 1-2 days – total score for rating scale of clinical state and failure index of local contractility, in 3 weeks – data for rating scale of clinical state.

Key words: chronic heart failure, postinfarction remodeling of left ventricle, Independent predictors.

В первом десятилетии XXI века проблеме хронической сердечной недостаточности (ХСН) уделяется повышенное внимание специалистов, может быть, наибольшее среди других кардиологических направлений. ХСН является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Последнее десятилетие ознаменовалось не только кардинальными изменениями во взглядах на патогенез и лечение ХСН, но также проведением целого ряда крупномасштабных эпидемиологических исследований [1, 2, 3].

По данным Фрамингемского исследования сердечная недостаточность встречается у 1% населения в возрасте 50-59 лет, а с увеличением возраста ее распространенность растет, достигая 10% среди населения в возрасте 80-89 лет [1, 2, 4, 5]. По данным исследования ЭПОХА-О-ХСН, в России среди больных, наблюдавшихся в стационаре и поликлинике, ХСН диагностирована у 38,6% больных [1, 5].

Вместе с распространенностью заболевания увеличиваются и экономические затраты на лечение. Значительная доля расходов приходится на стационарный этап: в США средний койко-день составляет 7-8 дней, в Европе не превышает 14 дней [6, 7, 8], а в России он увеличивается до 27 дней [9]. В течение 2 недель после выписки из стационара повторно госпитализируются от 10 до 19% больных, а в течение 3 месяцев – до 50% пациентов [7, 8, 10, 11, 13, 14]. Расходы на лечение в США в 1999 году превысили 10 млрд \$ [14]. У 2/3 всех больных с ХСН в России это забо-

левание ассоциируется с ИБС [5, 9, 15]. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 26-29%, то есть за один год в РФ умирает от 880 до 986 тысяч пациентов ХСН [9]. В России на лечение таких больных тратится более 2 млрд \$ ежегодно [9, 15]. Поэтому большое значение приобретает задача прогнозирования, предотвращения развития и прогрессирования ХСН, особенно у больных ИБС.

Цель работы. Определить предикторы неблагоприятных исходов и развития ХСН в процессе постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ).

Материалы и методы. Группу наблюдения составили 75 больных острым ИМ в возрасте 27-75 лет, экстренно госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии МЛПУ «ГКБ № 5» в течение первых суток после развития заболевания.

Критерием включения в исследование был подтвержденный диагноз ИМ, который диагностировался согласно рекомендациям European Society of Cardiology and American College of Cardiology (ESC/ACC, 2000) на основании классической триады, учитывавшей клиническую картину, данные ЭКГ, повышение в крови биомаркеров некроза миокарда.

Из исследования исключались больные с тяжелой сопутствующей патологией, которая могла бы существенно повлиять на ближайший прогноз, на процессы ремоделирования и формирования ХСН в раннем постинфарктном периоде. В том числе к критериям исключения были отнесены тяжелые забо-

левания печени, почек, органов дыхания с нарушением их функции, сахарный диабет 1-го типа, нарушения мозгового кровообращения в последние полгода, онкологические заболевания, пороки сердца, кардиомиопатии, неконтролируемая артериальная гипертензия. Также в исследование не включали больных, имевших по данным анамнеза выраженные проявления ХСН (3-4 ФК) до развития ИМ и умерших в ранние сроки ИМ (так как дизайн исследования предполагал динамическое наблюдение с повторным определением ряда клинико-лабораторных и инструментальных показателей).

Неблагоприятным исходом при 6-месячном наблюдении считали развитие умеренно выраженной или тяжелой ХСН (ФК ХСН $\geq$ 2, группа В, n=30), благоприятным – соответственно меньшую выраженность сердечной недостаточности к концу указанного периода (группа А, n= 45).

Все пациенты получали стандартную терапию, включающую нитраты, β -блокаторы, антикоагулянты, дезагреганты, ингибиторы АПФ, а тромболитики, диуретики, сердечные гликозиды и седативные препараты – по показаниям.

Всем больным проводилось общеклиническое и лабораторное обследование, а также ЭХО-кардиография на аппаратах LOGIQ-5 и SIM – 7000 CFM. Клинические и ЭХО-кардиографические параметры оценивались при поступлении, через 3 недели, 3 месяца и через полгода. Анализировали следующие показатели: фракция выброса левого желудочка (ФВ), конечный диастолический и конечный систолический объемы, масса миокарда ЛЖ и соответствующие индексы (ИКДО, ИКСО, ИММ), размеры левого предсердия (ЛП) и правого желудочка (ПЖ), относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС), миокардиальный стресс (МС), индекс нарушений локальной сократимости (ИНЛС), сумму баллов по шкале оценки клинического состояния больных (ШОКС), определяли функциональный класс ХСН по тесту 6-минутной ходьбы (ФК), исследование качества жизни проводилось при помощи Миннесотского опросника качества жизни у больных с ХСН (MLHFQ). Отслеживалась также динамика лабораторных данных, в том числе уровня С-реактивного белка (СРБ) и показателей липидного спектра.

При статистическом анализе использовали методы Манна-Уитни для сравнения количественных показателей в основной и контрольной группах, χ^2 для сравнения качественных показателей, Friedman ANOVA при повторных измерениях в динамике, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, при 2 измерениях в динамике – критерий Wilcoxon.

Результаты и обсуждение. В ходе работы оценивалось, какие нарушения структурно-функционального состояния миокарда и особенности анамнеза ассоциируются с неблагоприятным клиническим течением постинфарктного периода. В течение постстационарного этапа реабилитации не умер ни один больной, а среди осложнений доминирующим было развитие ХСН. Общая характеристика групп с разными исходами, данные анамнеза, клинико-лабораторные показатели и индексы качества жизни пациентов приведены в таблице 1.

Группа больных с худшим в отношении развития ХСН исходом отличалась от группы с лучшим исходом по следующим показателям: больные были старше ($p=0,003$), имелась тенденция к увеличению доли женщин ($p=0,052$), было больше число больных с повторным ИМ ($p=0,033$), по лабораторным данным была выше концентрация СРБ при поступлении (0,007), обращала внимание тенденция к большей частоте анемий ($p=0,16$), клинически имелась большая исходная выраженность СН (статистически значимое увеличение суммы баллов по ШОКС при поступлении и чаще осложнения острого периода в виде ОЛЖН, $p<0,0001$ и $p=0,005$ соответственно).

ТАБЛИЦА 1.
Характеристика групп пациентов с разной выраженностью ХСН через 6 месяцев наблюдения

Показатель	Гр А (n=45)	Гр В (n=30)	Р А-В
Возраст	54,4 $\pm$ 1,35	62 $\pm$ 2,25	0,003
ИМТ	27,5 $\pm$ 0,60	27,4 $\pm$ 0,80	0,96
К-во мужчин	35 (77,8%)	17 (56,7%)	0,052
Анамнез			
АГ	33 (73,3%)	18 (60%)	0,22
СД	4 (8,8%)	5 (16,7%)	0,31
Повт ИМ	2 (4,4%)	6 (20%)	0,033
ИМ			
Q	25 (55,6%)	21 (70%)	0,3
Передний	23 (51,1%)	18 (60%)	0,44
ОЛЖН	15 (33,3%)	20 (66,7%)	0,005
ТЛТ	16 (35,6%)	6 (20%)	0,14
Анемия	4 (8,8%)	6 (20%)	0,16
Индекс лейкоцитарной интоксикации	6,3 $\pm$ 1,22	5,4 $\pm$ 0,77	0,37
СРБ, мг/л	30,8 $\pm$ 4,94	73,4 $\pm$ 23,0	0,005
ШОКС			
Исходно	4,4 $\pm$ 0,35	7,3 $\pm$ 0,48	0,000
3 нед.	2,5 $\pm$ 0,18	4,5 $\pm$ 0,46	0,000
3 мес.	1,9 $\pm$ 0,12	3,8 $\pm$ 0,31	0,000
6 мес.	1,6 $\pm$ 0,11	3,25 $\pm$ 0,24	0,000
р динам.	<0,0001	<0,0001	
КЖ			
3 мес.	17,4 $\pm$ 1,71	32,9 $\pm$ 3,73	0,000
6 мес.	12,8 $\pm$ 1,61	29,7 $\pm$ 3,75	<0,0001
р динам.	<0,0001	<0,014	

В динамике показатели ШОКС статистически значимо снизились в обеих группах ($p<0,0001$), оставаясь в течение всего периода наблюдения существенно выше в группе В ($p<0,0001$ при поступлении, через 3 недели, 3 и 6 месяцев наблюдения).

Однонаправленно менялись показатели КЖ: значительно худшее КЖ отмечалось в группе В по сравнению с группой А как через 3 месяца ($p=0,0003$), так и через полгода после развития ИМ ($p<0,0001$). В динамике индекс КЖ статистически значимо снизился в обеих группах, но степень снижения различалась (на 26,4% в группе А, $p<0,0001$, и всего на 9,7% в группе В, $p=0,014$). Данные о динамике индекса КЖ представлены на рисунке 1.

Полученные данные подтверждают, что снижение КЖ у больных с перенесенным ИМ в очень большой степени определяется тяжестью развивающейся у них ХСН.

При этом необходимо учитывать, что на КЖ больных с перенесенным ИМ может оказывать воздействие большое количество факторов, включая собственно коронарную недостаточность, нарушения ритма сердца, артериальную гипертензию, наличие сопутствующей патологии. Тем не менее одним из наиболее значимых среди этого ряда факторов, по-видимому, остается сердечная недостаточность. Для выявления критериев, которые позволили бы в ранние сроки после ИМ выделять пациентов с высоким риском ХСН, был применен нелинейный регрессионный анализ в модели логистической регрессии.

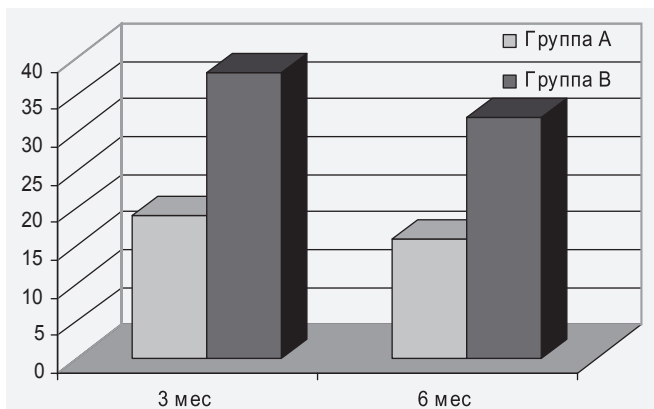


РИС. 1.
Динамика суммы баллов по индексу КЖ в группах А и В.

При сравнительном анализе группа В исходно отличалась от группы А по следующим структурно-функциональным характеристикам сердца: имелись меньшие показатели массы миокарда и толщины стенок ЛЖ (для ИММ $p=0,040$; для ОТС $p=0,013$), более выраженные нарушения локальной сократимости ЛЖ в остром периоде ИМ ($p=0,018$), а также некоторая тенденция к увеличению миокардиального стресса ($p=0,08$). В группах А и В также имелись особенности в характере и выраженности динамических изменений структурных и функциональных показателей сердца, особенно через 3 недели и 3 месяца наблюдения.

В том числе выявлены особенности структурно-геометрических нарушений ЛЖ, включая разнонаправленные изменения ИКСО в виде снижения в группе А и увеличения в гр. В (рис. 2), так что межгрупповые различия через 3 недели и 3 месяца приобретали статистически значимый характер ($p_{3нед}=0,009$, $p_{3мес}=0,005$).

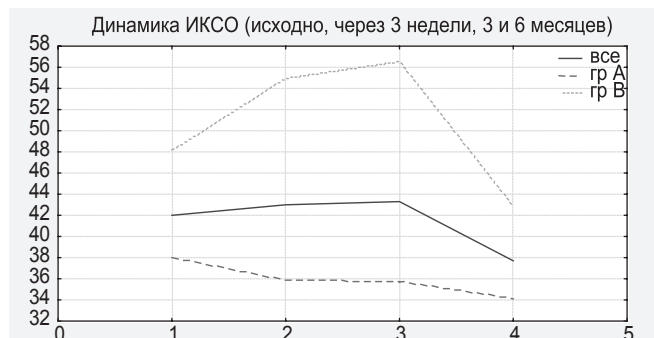


РИС. 2.
Динамика ИКСО в группах А, В и в целом для всех больных с перенесенным ИМ.

Имелись особенности и в отношении ИКДО. Данный показатель менялся однонаправленно в обеих группах в сторону увеличения, но более выражено – в группе В (межгрупповой $p_{3нед}=0,08$).

Также обращало внимание замедленное восстановление глобальной и регионарной сократительной функции ЛЖ в группе В (по показателю ФВ межгрупповые $p_{3нед}=0,014$ и $p_{3мес}=0,0001$; по ИНЛС – соответственно $p_{3нед}=0,002$ и $p_{3мес}=0,016$). При этом показатель ИНЛС в группе с неблагоприятным исходом не только не снижался в динамике, но даже несколько возрастал.

Разнонаправленные нарушения диастолы (через 3 недели уменьшение Е/А в группе А и увеличение в группе В, межгрупповой $p_{3нед}=0,040$) могут свидетельствовать о преобладании в этот период процессов гипертрофии над дилатацией у пациентов с лучшим исходом. В то же время ГЛЖ нередко сопровождается диастолической дисфункцией 1-го типа со снижением Е/А.

В целом установлено, что в динамике для пациентов с худшим прогнозом была характерна большая дилатация ЛЖ (особенно увеличение ИКСО), замедленное восстановление глобальной систолической функции, прогрессирующее ухудшение регионарной сократимости и, возможно, большая частота развития диастолической дисфункции 2-го типа на фоне преобладания процессов дилатации ЛЖ над утолщением его стенок.

Для выявления критериев, которые позволили бы в ранние сроки после ИМ выделять пациентов с высоким риском ХСН, был применен нелинейный регрессионный анализ в модели логистической регрессии. Прежде всего оценивались данные анамнеза, ЭхоКГ и показатели клинического состояния, выявляемые непосредственно при поступлении больного или в течение 1-2-го дня госпитализации.

Переменные, связь которых с риском развития выраженной ХСН через 6 месяцев носила статистически значимый характер ($p<0,05$) при однофакторном регрессионном анализе, включались в многофакторный анализ, который выполнялся пошаговым методом.

Предикторы ХСН при однофакторном анализе включали некоторые демографические показатели (возраст), клинико-лабораторные нарушения (ОЛЖН в остром периоде, исходная сумма баллов по ШОКС, СРБ) и ЭхоКГ показатели (МС и ИНЛС). Можно заключить, что большая часть определяющих прогноз факторов из числа выявляемых непосредственно после поступления больного в стационар относится либо к общеклиническим признакам (как возраст, ОЛЖН, ШОКС), либо к изменениям параметров крови (СРБ) и эхокардиографии (МС и ИНЛС).

При многофакторном анализе факторами, независимо связанными с ХСН, оказались исходные суммы баллов по ШОКС и ИНЛС (рис. 3).

Также была оценена роль клинических (ШОКС) и ЭхоКГ показателей, определяемых через 3 недели после ИМ, как предикторов ХСН к концу периода наблюдения.

При однофакторной логистической регрессии выяснено, что прогностической значимостью в определении исхода через 6

месяцев (сформировалась ли выраженная ХСН с соответствующим высоким ФК по тесту с 6-минутной ходьбой или нет) достоверно обладают увеличенным ИКСО, нарастающий ИНЛС, пониженные ФВ ($p=0,021$, $p=0,001$, $p=0,008$ соответственно).

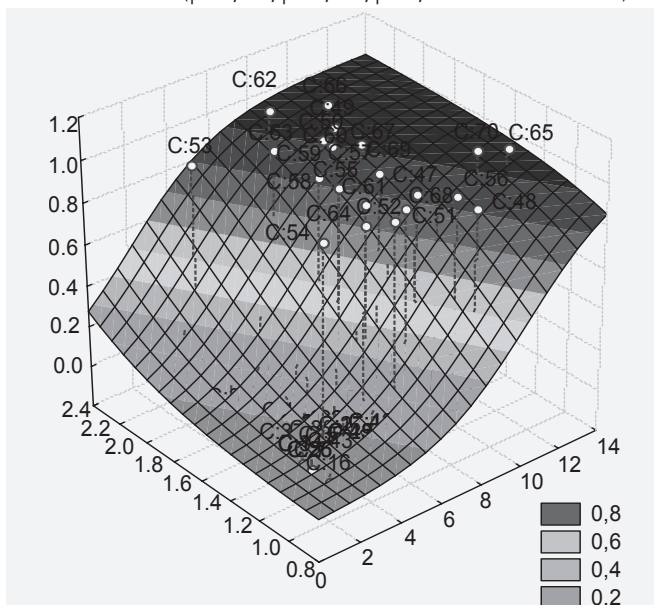


РИС. 3.
Выраженность ХСН в зависимости от исходных ШОКС и ИНЛС.

Из клинических показателей, определяемых через 3 недели после развития инфаркта, прогностической значимостью в определении исхода через 6 месяцев обладала сумма баллов по ШОКС ($p=0,00001$).

По результатам многофакторного анализа независимым предиктором среди клинко-инструментальных параметров, определяемых через 3 недели после начала заболевания, можно считать ШОКС_{3 недели} ($p=0,00002$).

Итак, группа больных с худшим в отношении развития ХСН исходом отличалась более пожилым возрастом, тенденцией к увеличению доли женщин, большим числом повторных ИМ, высокими значениями СРБ и тенденцией к развитию анемий, худшими показателями ШОКС и КЖ на протяжении всего периода наблюдения. С точки зрения структурно-функционального состояния сердца исходно отмечались меньшие показатели массы миокарда и толщины стенок ЛЖ, более выраженные нарушения локальной сократимости ЛЖ, тенденция к увеличению миокардиального стресса. Особенности динамических изменений структурных и функциональных показателей ЛЖ состояли в прогрессирующем увеличении объемных показателей (особенно ИКСО), в замедленном восстановлении глобальной и в ухудшении регионарной сократительной функции ЛЖ, в увеличении Е/А и в преобладании процессов дилатации над утолщением стенок ЛЖ.

К критериям, которые позволили бы в ранние сроки после ИМ выявлять пациентов с высоким риском ХСН, при одно-

факторном анализе можно отнести некоторые демографические (возраст), клинические (ОЛЖН, ШОКС), лабораторные (СРБ) и ЭхоКГ показатели (МС и ИНЛС). Независимыми предикторами в период раннего ремоделирования ЛЖ являются ШОКС и ИНЛС.

Выводы

1. К прогностически неблагоприятным признакам, позволяющим в первые 2 суток ИМ выявлять пациентов с риском развития ХСН более 1 ФК, относятся: возраст, высокий балл по ШОКС, ОЛЖН, высокий показатель СРБ и данные ЭхоКГ: МС и ИНЛС.

2. Развитие ХСН с неблагоприятным исходом при постинфарктном ремоделировании характеризуется прогрессивным увеличением Е/А, ИКСО, особенно ИКСО, ухудшением регионарной сократимости, замедленным восстановлением глобальной сократимости с формированием геометрии ЛЖ по эксцентрическому типу.

3. Независимыми предикторами неблагоприятного исхода ХСН через 6 месяцев, определяемыми в ранние сроки ИМ, являются: на 1-2-е сутки – сумма баллов по ШОКС и ИНЛС, через 3 недели – данные по ШОКС.

ЛИТЕРАТУРА

- Болл С. Дж., Кемпбелл Р.В.Ф., Френсис Г.С. Международное руководство по сердечной недостаточности: пер. с англ. М.: МЕДИА СФЕРА, 1995.
- Ho K. K. L., Pinsky J. L., Kannel W. B., Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J. Amer. Col. Cardiol., 1993. № 22. 6A-13A.
- Redfield M.M. Heart failure – an epidemic of uncertain proportions. New. Engl. J. Med., 2002. № 347. P. 1442-1444.
- Kannel W.B., Belanger A.J. Epidemiology of heart failure //Amer. Heart J., 1991. № 121. P. 951-957.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса //Consilium medicum, 2002. № 3. P. 112-114.
- Ruden-Bergsten T., Andersson F. The health care costs of heart failure in Sweden. J. Intern. Med., 1999. № 246. P. 275-284.
- McMurray J., Hart W., Rhodes G. An evaluation of the cost of heart failure to the National Health Service in the UK. Brit. J. Med.Econ., 1993. № 6. P. 91-98.
- Meerding W.J., Bonneux L., Polder J.J. et al. Demographic and epidemiological determinants of healthcare costs in Nether lands: cost of illness study. BMJ, 1998. № 317. P. 111-116.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М:ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 8-15.
- Davis R.C., Hobbs F.D. R., Lip G.Y.H. ABC of heart failure: History and epidemiology. BMJ, 2000. № 320. P. 39-42.
- Berry C., Murdoch D.R., McMurray J.J.V. Economics of chronic heart failure. Europ. J. Heart Failure, 2001. № 3. P. 283-291.
- Shulman K.A., Buxton M., Glick H.A. Results of the economic evaluation of the FIRST study: a multinational prospective economic evaluation. Int. J. Technol. Assess. Health Care., 1996. № 12. P. 698-713.
- O'Connell J.B., Bristow M. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. J. Heart Lung Transplant, 1993. № 13. P. 107-112.
- Malek M. Health economics of heart failure., 1999. 82. IV11-IV13.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Коротаев А.В., Ревиншвили А.Ш. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердечная недостаточность, 2007. № 8. С. 4-41.
- Braunwald E. Shattuck Lecture – cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. New. Engl. J. Med., 1997. № 337. P. 1360-1369.