

Ранние маркеры легочной гипертензии у мужчин молодого и среднего возраста после перенесенного инфаркта миокарда

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Резюме. Представлены результаты исследования, включившего данные о лечении 454 мужчин в возрасте 18–60 лет по поводу инфаркта миокарда в стационарах г. Санкт-Петербурга в 2000–2015 гг. Пациентов разделяли на две группы по наличию или отсутствию легочной гипертензии, выявляемой эхокардиографически в конце третьей недели заболевания. Установлены факторы риска кардиоваскулярных заболеваний, влияющие на развитие легочной гипертензии в подостром периоде инфаркта миокарда, – злоупотребление алкоголем и наличие профессиональных вредностей. Риск развития легочной гипертензии в подостром периоде инфаркта миокарда достоверно увеличивается у пациентов, имеющих анамнез ишемической болезни сердца более пяти лет, страдающих гипертонической болезнью более семи лет и хронической сердечной недостаточностью более года, а также у пациентов с длительностью ожирения более 10 лет. При повторных и рецидивирующих инфарктах миокарда риск развития легочной гипертензии увеличивается. Пациенты со смешанным вариантом клинического течения инфаркта миокарда, а также с результатами оценки прогностической шкалы оценки риска смерти при остром коронарном синдроме более 129 баллов и индекса Норрис более 9,2 балла имеют более высокий риск развития легочной гипертензии в подостром периоде инфаркта миокарда. Повышение в сыворотке крови уровней натрия, холестерина и кальция в первые часы инфаркта миокарда, а также калия, хлора, креатинина в конце третьей недели заболевания увеличивает риск развития легочной гипертензии в подостром периоде инфаркта миокарда. Наиболее значимыми маркерами легочной гипертензии в подостром периоде инфаркта миокарда оказались признаки систолической дисфункции левого желудочка и дилатация левых отделов сердца.

Ключевые слова: легочная гипертензия, инфаркт миокарда, ранние маркеры, молодой и средний возраст, систолическая дисфункция, эхокардиография, факторы риска, подострый период, электролиты.

Введение. Легочная гипертензия (ЛГ) – полиэтиологическое патологическое состояние, осложняющее значительное число заболеваний, в том числе инфаркт миокарда (ИМ), дополнительно утяжеляющее его течение и ухудшающее прогноз [5, 9]. Данная патология является важной для Вооруженных сил, поскольку военнослужащие (преимущественно мужчины молодого и среднего возраста) регулярно подвергаются воздействию большого числа факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе ИМ, таких как стресс, неправильное питание, гиподинамия, курение, наличие избыточной массы тела, артериальной гипертензии (АГ) и др. Несмотря на широкое распространение эхокардиографии (ЭхоКГ) в повседневной клинической практике, ЛГ не всегда своевременно диагностируется, что зачастую приводит к инвалидизации и летальным исходам, поскольку это состояние имеет тенденцию к неуклонному прогрессированию. Ситуацию усугубляет развитие клинической картины только на поздних стадиях ЛГ, когда стоимость лечения возрастает, а его эффективность снижается на фоне актуализации комплекса медико-социальных проблем [5, 9].

Цель исследования. Оценить значимость различных факторов в развитии ЛГ у мужчин моложе 60 лет в подострый период ИМ для улучшения возможностей профилактики.

Материалы и методы. В исследование включены 454 мужчины в возрасте 18–60 лет с верифицированным ИМ I типа (по IV универсальному определению этого заболевания) и скоростью клубочковой фильтрации 30 и более мл/мин/1,73 м² [9]. Их разделяли на две группы: исследуемую – с ЛГ (среднее давление в легочной артерии (СДЛА) в конце третьей недели ИМ – 25 и более мм рт. ст.), в которую вошли 274 пациента (средний возраст – 51±6 лет), и контрольную – с нормальным уровнем СДЛА (менее 25 мм рт. ст.), включившую 180 человек (средний возраст – 50,7±6,9 года).

Помимо традиционного клинико-лабораторного и инструментального обследования, всем пациентам дважды – в первые 48 ч (1) и в конце третьей недели заболевания (2) – при комплексном ЭхоКГ-исследовании оценивали размеры камер и структур сердца, состояние систолической функции левого желудочка (ЛЖ), СДЛА по А. Kitabatake [1, 10], общее легочное (ОЛС) и периферическое (ОПС) сопротивление по

Ю.Н. Шишмареву [6]. Показатели индексировали по площади поверхности тела (S), полученной по методике Дюбуа [11].

Обследование пациентов также включало методики, направленные на выявление ФР ССЗ или состояний, провоцирующих возникновение ИМ. Массу тела оценивали по индексу Кетле (ИМТ) [2]. Риск профессиональных заболеваний регистрировали при наличии в анамнезе пациентов работы с неблагоприятными профессиональными факторами и связанного с ними верифицированного профессионального заболевания. У военнослужащих данная категория применялась для бывших участников боевых действий и военных конфликтов. Злоупотребление алкоголем верифицировали при приеме пациентом более 3–4 доз напитка, содержащего 10 г этанола, в день или 21 дозы в неделю [3, 8]. Для дополнительной верификации злоупотребления алкоголем использовали опросники по определению наличия алкогольной зависимости (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener – CAGE), риска злоупотребления алкоголем (Alcohol Use Disorders Identification Test – AUDIT), анкету постинтоксикационного алкогольного синдрома (ПАС) и сетку P.M. LeGo – LeGo [3]. Критерием злоупотребления алкоголем считали положительный результат в одном из них.

Клинические варианты течения ИМ разделяли на ангинозный (классический болевой вариант ИМ), неангинозные (группа, объединяющая классические варианты течения ИМ, за исключением ангинозного) и смешанные (классические варианты течения ИМ в сочетании с различными проявлениями сердечной недостаточности (СН)) [10]. Прогноз ранней летальности оценивали на основании расчетов прогностического индекса Norris (R.M. Norris) и шкалы оценки риска смерти при остром коронарном синдроме (Global Registry of Acute Coronary Events – GRACE) [10, 13].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10.0 и SAS JMP 11. Сравнение показателей в изучаемых группах проводили на основе критериев Хи-квадрат, Мак-Неймера и Манна – Уитни. Анализ абсолютного (AP) и относительного рисков (ОР) развития ЛГ в подостром периоде ИМ при воздействии различных факторов также выполняли с помощью критерия Хи-квадрат. Проверку достоверности оценки рисков производили при помощи ROC-анализа. Уровень статистической значимости принят при вероятности ошибки $\leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В первые 48 ч ИМ ЛГ регистрировали у 64% обследованных. В завершении подострого периода ИМ у 32,3% из них отмечена нормализация СДЛА, а у 46,5% – ее увеличение до 25 мм рт. ст. В структуре факторов, влияющих на развитие ЛГ в конце подострого периода ИМ, преобладали параметры гемодинамики, среднее артериальное давление (АД) более 91,7 мм рт. ст. (AP – 35,7%; ОР – 1,95; $p < 0,0001$) и частота сердечных сокращений (ЧСС) в этот период более 70 в мин (AP – 30,5%; ОР – 1,7; $p < 0,0001$), ЧСС в первые 48 ч ИМ – более 67

в мин (AP – 25,0%; ОР – 1,57; $p < 0,0001$). Величина ОЛС в подостром периоде ИМ у больных, страдающих ЛГ, составила $423,8 \pm 180,6$ дин \times с \times см $^{-5}$, что выше данного показателя у пациентов контрольной группы ($269,2 \pm 119,8$ дин \times с \times см $^{-5}$; $p < 0,0001$); аналогичные результаты получены и для острого периода ИМ. Эти данные свидетельствуют о том, что в патогенезе ЛГ на фоне ИМ играют роль не только нарушение сократительной способности ЛЖ и пассивное ретроградное повышение давления в ЛА, но и констрикция легочных сосудов [5, 7].

При оценке шкал прогноза ИМ получено преобладание их величин в исследуемой группе в сравнении с контролем (NORRIS $8,2 \pm 3,3$ и $7,3 \pm 2,6$ балла, $p = 0,0051$; GRACE $124,7 \pm 40$ и $114,8 \pm 33,7$ балла, $p = 0,0188$). Анализ рисков развития ЛГ позволил выявить значения ассоциированных с СН клинических вариантов ИМ: повторных, рецидивирующих и рецидивирующих при повторных ИМ, а также прогностических индексов GRACE более 129 и Norris более 9,2 баллов (табл. 1).

Таблица 1
Влияние клинических параметров и прогноза на риск развития ЛГ в подостром периоде ИМ

Показатель	AP, %	ОР, абс.	p
Смешанный вариант ИМ	26,1	1,48	$< 0,0001$
NORRIS $\geq 9,2$ балла	18,5	1,34	$= 0,0002$
Рецидивирующий при повторном ИМ	35,7	1,95	$= 0,0055$
Grace ≥ 129 баллов	12,9	1,23	$= 0,0085$
Рецидивирующий ИМ	21,3	1,36	$= 0,0134$
Повторный ИМ	10,6	1,19	$= 0,0214$

Таким образом, для развития ЛГ имеют значение смешанные варианты клинического течения ИМ, что обусловлено влиянием на СДЛА патологических процессов, связанных с СН. Значение повторных и рецидивирующих поражений для развития ЛГ объясняется длительным анамнезом ишемической болезни сердца (ИБС), более выраженными патологическими изменениями миокарда ЛЖ, сосудов, а также большими зонами его гипо- и акинезии, большей его дисфункцией, приводящей к ретроградному повышению АД в малом круге кровообращения [5, 9].

Помимо этого, для развития ЛГ в подостром периоде ИМ оказались значимы показатели структурно-функционального состояния миокарда: индексы конечного систолического (КСО/S) и диастолического (КДО/S) объема ЛЖ, размер левого предсердия (ЛП) как в первые 48 ч, так и по завершении трех недель заболевания (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о более выраженной дилатации левых отделов, а также систолической дисфункции ЛЖ у пациентов, страдающих ЛГ [1, 7].

При изучении параметров обмена веществ для развития ЛГ доказана значимость уровней натрия, общего холестерина (ОХ) и хлора в обе фазы исследования, кальция и креатинина крови – в первые часы ИМ, калия – по завершении третьей недели ИМ (табл. 3).

Таблица 2

Влияние структурно-функционального состояния миокарда на риск развития ЛГ в подостром периоде ИМ

Показатель	AP, %	OP, абс.	p
КСО ₁ /S ≥22,1 мл/м ²	24,1	1,57	<0,0001
КСО ₂ /S ≥40 мл/м ²	17,9	1,32	=0,0026
КДО ₁ /S ≥50,7 мл/м ²	15,7	1,32	=0,0098
ЛП ₁ ≥47 мм	19,2	1,33	=0,0255
КДО ₂ /S ≥80,5 мл/м ²	12,4	1,22	=0,0265
ЛП ₂ ≥47 мм	18,2	1,31	=0,0274

Таблица 3

Влияние параметров обмена веществ на риск развития ЛГ в подостром периоде ИМ

Показатель, ммоль/л	AP, %	OP, абс.	p=
Хлориды ₂ ≥101	32,3	2,29	0,0050
ОХ ₁ ≥6,8	17,95	1,30	0,0058
ОХ ₂ ≥6,8	20,38	1,47	0,0193
Натрий ₂ ≥141	21,63	1,54	0,0122
Хлориды ₁ ≥98	20,43	1,48	0,0318
Калий ₂ ≥4,8	18,55	1,44	0,0320
Кальций ₁ ≥2,3	19,57	1,34	0,0325
Креатинин ₁ ≥0,1	28,0	1,78	0,0341
Натрий ₁ ≥143	14,07	1,23	0,0365

Из таблицы 3 видно, что риск развития ЛГ в подостром периоде ИМ увеличивается у пациентов, имеющих концентрацию натрия более 141 ммоль/л, ОХ более 6,8 ммоль/л и кальция более 2,3 ммоль/л в первые часы ИМ, уровни калия более 4,8 ммоль/л и хлора более 101 ммоль/л в конце третьей недели заболевания. Эти изменения указывают на избыточную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у мужчин, страдающих ЛГ, которая приводит к задержке натрия и воды, способствует развитию гипертрофии гладкомышечных клеток и фиброзу стенок сосудов, увеличению пред- и постнагрузки на миокард, а также нарушению его диастолического расслабления, что в свою очередь оказывает влияние на системную и легочную гемодинамику [5, 9].

Из основных и дополнительных факторов риска ССЗ для развития ЛГ имели значение длительность анамнеза ИБС более пяти лет, более года – анамнеза хронической СН, более 10 лет – ожирения, более семи лет – АГ, а также предпочтение пациентами дешевых сортов табака, злоупотребление алкоголем и профессиональные вредности (табл. 4).

Не вызывает сомнений, что регулярный прием алкоголя в высоких дозах закономерно приводит к токсическому поражению миокарда и легких, что проявляется в снижении его сократительной способности и последующем развитии ЛГ, особенно на фоне ишемии и некроза. Профессиональные вредности – обширная группа факторов, которые могут оказывать влияние

Таблица 4

Влияние ФР кардиоваскулярной патологии на развитие ЛГ при ИМ

ФР	AP, %	OP, абс.	p=
СН давностью более года	15,7	1,29	0,0009
Риск профессиональных заболеваний	27,8	0,55	0,0031
Злоупотребление алкоголем	14,5	0,78	0,0043
ИБС более пяти лет	12,6	1,23	0,0070
Курение папирос	11,9	1,22	0,0104
Ожирение более 10 лет	12,0	1,23	0,0105
АГ более семи лет	12,1	1,23	0,0141
III–IV ФК острой СН по Т. Killip [11]	15,7	1,27	0,0266

Примечание: ФК – функциональный класс.

на легочную и периферическую гемодинамику посредством различных механизмов [5].

Повышение риска ЛГ у больных, страдающих ожирением более 10 лет, объясняется тем, что избыточная масса тела влияет на уровень СДЛА за счет увеличения объема циркулирующей крови, дистрофии и жирового перерождения дыхательной мускулатуры и миокарда, а также путем повреждения эндотелия легочных сосудов цитокинами [4].

Установлено, что ЛГ характерна для мужчин с длительным анамнезом ИБС и АГ, а также явлениями хронической СН. Это обусловлено ремоделированием ЛЖ, повышением ОПС за счет гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов, что провоцирует изменения системной и легочной гемодинамики [5, 7].

У обследуемых, не имеющих в остром периоде ИМ признаков острой СН или ее проявлений, расцененных как второй ФК по Т. Killip [11], СДЛА в подостром периоде остается нормальным, в то время как у пациентов с третьим и четвертым ФК острой СН по Т. Killip чаще выявлялась ЛГ (19,6 и 8,9% соответственно, $p=0,0172$).

В данном исследовании связь ЛГ установлена исключительно с дисфункцией ЛЖ и явлениями СН, но не стоит исключать других возможных причин развития данного состояния, которые могут иметь самостоятельное этиологическое значение или вносить дополнительный вклад в прогрессирование ЛГ, что требует диагностических усилий. Для дифференциальной диагностики этих редко встречающихся и труднокурабельных состояний, установления основного этиологического фактора должно быть рекомендовано определение уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (N-terminal pro b-type natriuretic peptide), который с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет диагностировать дисфункцию миокарда [14].

Заключение. Показано, что существует ряд ранних маркеров, отражающих риск развития ЛГ в подостром периоде ИМ. Их выявление у пациентов при поступлении в стационар дает возможность выделить группу риска по ЛГ в подостром периоде ИМ и

начать своевременные профилактические и лечебные мероприятия. В связи с отсутствием субъективных (жалобы) и объективных (данные физикального обследования) проявлений ЛГ на ранних стадиях этого состояния наиболее доступной и достоверной неинвазивной методикой ее скринингового выявления является ЭхоКГ, что диктует необходимость обязательного определения СДЛА в динамике при ее выполнении у пациентов, отнесенных в группу риска.

Литература

- Белевская, А.А. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца / А.А. Белевская [и др.] // Атмосфера. Лечебное дело. – 2015. – № 1. – С. 111–121.
- Дедов, И.И. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр / И.И. Дедов [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. – 15 (1). – С. 53–70.
- Костюкевич, О.И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения / О.И. Костюкевич // Рус. мед. журн. – 2016. – Т. 24, № 3. – С. 177–182.
- Пшеннова, В.С. Причины развития легочной гипертензии при ожирении / В.С. Пшеннова, О.В. Александров // Росс. мед. журн. – 2016. – Т. 22 (2). – С. 66–69.
- Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии – 2015 // Росс. кардиол. журн. – 2016. – 5 (133). – С. 5–64.
- Шишмарев, Ю.Н. Метод количественной оценки сократительной функции миокарда / Ю.Н. Шишмарев [и др.] // Воен. мед. журн. – 1982. – № 11. – С. 26–29.
- Яковлев, В.А. Легочное сердце / В.А. Яковлев, И.Г. Куренкова. – СПб.: Мед. информ. агентство, 1996. – 351 с.
- Addolorato, G. Treatment of alcohol use disorders in patients with alcoholic liver disease / G. Addolorato [et al.] // J. Hepatol. – 2016. – Vol. 65, № 3 – P. 618–30.
- Badesch, D.B. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension / D.B. Badesch [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, № 1 – P. 55–66.
- Bassand, J.P. / Task force for diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of European Society of Cardiology / J.P. Bassand [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 13. – P. 1598–1660.
- DuBois, D. / A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known / D. DuBois, E.F. DuBois // Arch. Int. Med. – 1916. – 17 (6). – P. 863–71.
- Killip, T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients / T. Killip, J.T. Kimball // Am. J. Cardiol. – 2001. – 20 (4). – P. 457–64.
- Norris, R.M. Prognosis after myocardial infarction. Six-year follow-up / R.M. Norris // Br. Heart. J. – 1974. – Vol. 36. – P. 786–790.
- Zaphiriou, A. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study / A. Zaphiriou [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2005. – 7 (4). – P. 537–541.

A.N. Kudinova, A.V. Gordienko, A.V. Sotnikov, D.V. Nosovich, S.Yu. Epifanov

Early markers of pulmonary hypertension in young and middle-aged men after myocardial infarction

Abstract. The article presents the results of the study, which included 454 men aged 18 to 60 years with a verified diagnosis of myocardial infarction, who were treated in hospitals of St. Petersburg from 2000 to 2015. Patients were divided into two groups according to the presence or absence of pulmonary hypertension, detected by echocardiography at the end of the third week of the disease. The main risk factors of cardiovascular diseases affecting the development of pulmonary hypertension in the subacute period of myocardial infarction – alcohol abuse and the presence of occupational hazards. The risk of pulmonary hypertension in the subacute period of myocardial infarction is significantly increased in patients with a history of coronary heart disease for more than five years, suffering from hypertension for more than seven years and chronic heart failure for more than a year, as well as in patients with obesity for more than 10 years. The development of repeated, recurrent and recurrent myocardial infarction increases the risk of pulmonary hypertension. Patients with a mixed version of the clinical course of myocardial infarction, as well as with the results of the evaluation of the prognostic scale for assessing the risk of death in acute coronary syndrome more than 129 points and the Norris index more than 9.2 points have a higher risk of developing pulmonary hypertension in the subacute period of myocardial infarction. Increased levels of sodium, cholesterol, and calcium in the first hours of myocardial infarction, potassium, chlorine and creatinine levels at the end of the third week of the disease increase the risk of pulmonary hypertension in the subacute period of myocardial infarction. The most significant predictors of pulmonary hypertension in the subacute period of myocardial infarction were signs of left ventricular systolic dysfunction and dilation of the left heart.

Key word: pulmonary hypertension, myocardial infarction, early markers, young and middle age, systolic dysfunction, echocardiography, risk factors, subacute period, electrolytes.

Контактный телефон: 8-911-122-37-90; e-mail: vmeda-nio@mail.ru