

## ВІЙСЬКОВА ТЕРАПІЯ

УДК 616.132.2-008.64:616.12-008.331.1]-071-08

### ФАКТОРИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ПІЗЬОМУ ПОСТІНФАРКТНОМУ ПЕРІОДІ, УСКЛАДНЕНОМУ АНЕВРИЗМОЮ СЕРЦЯ

Король С.В.

Українська військово-медична академія

**Резюме.** Метою дослідження було встановити прогностичне значення структурно-функціональних змін міокарда, ліпідного спектру крові і їх вплив на прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих з постінфарктним кардіосклерозом ускладненим хронічною аневризмою лівого шлуночка на тлі гіпертонічної хвороби. Незалежним предиктором прогресування хронічної серцевої недостатності у пізньому постінфарктному періоді при наявності якого інші не підвищують статистичної значимості моделі виявився кінцево-систоличний об'єм. При збільшенні останнього на 1 мл ризик прогресування хронічної серцевої недостатності зростає на 6 %; при наростанні показника на 1 мл протягом двох років – на 9 %.

**Ключові слова:** пізній постінфарктний період, постінфарктна аневризма лівого шлуночка, двохрічна летальність, предиктори, довготривалий прогноз, лікування.

**Вступ.** Хронічна серцева недостатність (ХСН) – наслідок багатьох серцево-судинних захворювань, основна причина зниження працездатності і тривалості життя населення розвинутих країн. На сьогодні частота госпіталізацій, обумовлена ХСН перевищує таку при інфарктах міокарда (ІМ) і стенокардії разом і за останні 20 років зросла на 155,2 %, смертність від ХСН збільшилась на 145 %. Майже половина хворих із ХСН помирає протягом 4 років після проявів клінічних симптомів, при вираженій ХСН більше 50 % осіб вмирає протягом року [9]. Відносно супутньої ГХ дані суперечливі: підвищений АТ не впливає на смертність при ХСН, але збільшує частоту госпіталізацій [2, 7]. Однак інші дослідники свідчать про зворотнє [9]. Отже, велика поширеність, несприятливий прогноз дозволяє виділити пацієнтів із ХСН у групу високого ризику виникнення несприятливих кардіальних наслідків.

**Мета дослідження.** Встановити клініко-інструментальні предиктори прогресування ХСН у пізньому ПІ періоді ускладненому хронічною аневризмою лівого шлуночка (ЛШ) та їх прогностичне значення впродовж двохрічної терапії.

**Матеріали і методи дослідження.** У дослідженні брало участь 185 чоловіків із ішемічною хворобою серця (ІХС) у поєднанні з ГХ, ускладнених

ХСН I-IIA стадії II-III функціонального класу (ФК), із них 146 хворих перенесли ІМ давністю як мінімум 6 місяців на момент обстеження. Серед них у 20 пацієнтів була діагностована хронічна III аневризма серця. 39 осіб із ІХС без ІМ в анамнезі увійшли в контрольну групу. Середній вік пацієнтів склав  $54,44 \pm 1,0$  років. В обстеження не включались хворі з симптоматичними артеріальними гіпертензіями, нестабільними формами стенокардії, ревматичною, ендокринною патологією.

У хворих на ішемічну хворобу серця Q-ІМ виявлявся у 77,40%, не Q-ІМ – у 22,60%; осіб, які перенесли один ІМ було 77,40%, із декількома – 22,60%. ХСН I стадії визначалась у 13,70% пацієнтів, ІІА стадії – у 86,30%; II функціональний клас реєструвався у 49,32% хворих, III функціональний клас – у 50,68%.

В обстежених ХСН визначали за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та робочої групи з серцевої недостатності Українського наукового товариства кардіологів функціональний клас ХСН – за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця [9].

Ехокардіографічне обстеження проводили в M- та B- режимах з імпульсною міокардіальною доплерографією на апараті SONOACE 6000C фірми «Medison» за рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства. Для зменшення впливу на показники індивідуальної конституції розраховувались відповідні індекси. ЕхоКГ-критеріями хронічної аневризми ЛШ були: систолічне випинання пошкодженої стінки, відсутність систолічного потовщення стінки ЛШ чи зниження його більше ніж на 20%, розташування мітрального клапана в верхній третині чи на середині відстані між МШП та задньою стінкою ЛШ, зниження амплітуди розкриття стулок мітрального клапана, відсутність звуження порожнини ЛШ в ділянці верхівки. Ознаками зниженої систолічної функції були  $ФВd^{*}45\%$ ,  $FSd^{*}28\%$ . Виділяли 2 варіанти хронічної серцевої недостатності [9]: із систолічною дисфункцією ЛШ при  $ФВ < 45\%$ ; із збереженою систолічною функцією ЛШ при  $ФВe^{*}45\%$

Порушення ліпідного обміну вивчали шляхом визначення в сироватці крові концентрацій загального холестерину (ХС), тригліцеридів, ХС ліпопротеїдів високої щільності ферментативним методом. Вміст ХС ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ) визначали за формулою [W. Friedewald, 1972]:

$$ХС\ ЛПДНЩ\ (ммоль/л) = ТГ\ (ммоль/л) / 2,2;$$

$$ХС\ ЛПНЩ\ (ммоль/л) = ХС - ХС\ ЛПВЩ - ХС\ ЛПДНЩ.$$

Обстеження проводились до лікування та через 3,6,12,24 міс. Всі хворі приймали бісопролол (5-10мг/добу), лізиноприл (10-20мг/добу), симвастатин (20мг/добу), аспірин (100мг/добу) та діуретики, нітрати при потребі.

В якості первинних кінцевих точок розглядали: смерть від різних причин, серцево-судинну смерть, раптову серцеву смерть, розвиток гострого ІМ, у хворих, які його не мали, формування аневрзми ЛШ. Вторинними кінцевими точками були: виникнення повторних ІМ, прогресування ХСН, кількість госпіталізацій з приводу дестабілізації стану.

Усі хворі дали письмову згоду щодо участі в дослідженні.

Отримані дані оброблені за допомогою програм Microsoft Excel і “SAS 9.1 for Windows 2000”. Для оцінки достовірності різниці середніх величин застосовували критерій Стьюдента. Для виявлення впливу фактора на розвиток ускладнень вираховували відносний ризик. Із метою встановлення предикторів явищ, які аналізувалися, використовували однофакторний аналіз: для безперервних змінних –  $t$ -test, для категорійних –  $\chi^2$  і аналіз виживаємості. За допомогою Fisher’s Exact Test проводили порівняння категорійних величин для малих вибірок. Для оцінки виживаємості використовували  $\chi^2$  та Kaplan-Meier product-limit test. Для порівняння виживаємості в групах застосовували критерії Log-rank, Wilcoxon,  $-2\text{Log(LR)}$ .

Результати дослідження та їх обговорення. Аналізуючи величину ФВ у хворих на ІХС до лікування встановлено, що систолічна дисфункція зустрічалась у 47,62% пацієнтів в III періоді, у 75% осіб з аневрзмою та у 20,51% хворих без ІМ (контрольна група).

Через 24 міс лікування лізиноприлом та бісопрололом у пацієнтів з ІМ в анамнезі поширеність систолічної дисфункції зменшилась в 3,87 разів і склав 12,31%. У пацієнтів з аневрзмою серця показник мав тенденцію до збільшення і через 2 роки становив 81,82%. В контрольній групі хворих із зниженою систолічною функцією не було.

Отримані дані підтверджуються трайлами CIBIS-II, COPERNICUS, SENIORS, CONSENSUS, V-HEFT II, SOLVD [6, 8, 10, 11], в яких доведено, що ІАПФ і БАБ за рахунок своєї потужної нейрогуморальної і кардіопротекторної дії ефективно покращували систолічну функцію ЛШ і виживаємість хворих з ХСН.

Нами проведений монофакторний аналіз для оцінки впливу категорійних та неперервних змінних на можливість прогресування ХСН.

У осіб із III кардіосклерозом протягом 2-х років зареєстровано 21,43 % випадки прогресування ХСН, при наявності III аневрзми – 45,0 % (табл. 1.). У хворих на ІХС без ІМ остання відмічалась 12,82 % випадків. Згідно отриманим даним, ризик прогресування ХСН зріс у III періоді в 1,67 разів ( $BP=1,67$ ;  $p>0,05$ ; 95 % ДІ=0,67-1,07), особливо при наявності аневрзми ЛШ ( $BP=2,10$ ;  $p<0,05$ ; 95 % ДІ=0,98-1,46).

Таблиця 1

**Характеристика категорійних величин як предикторів прогресування ХСН у пацієнтів у пізньому постінфарктному періоді на фоні ГХ**

Категорійні величини	Прогресування ХСН				BP	95 % ДІ	p
	так		ні				
	n	%	n	%			
ІІ кардіосклероз	27	21,43	99	78,57	2,10	0,98-1,46	<0,05
Аневризма серця	9	45,0	11	55,0			
Ексцентрична ГЛШ	21	26,58	58	73,42	2,08	1,02-3,24	<0,05
Концентрична ГЛШ	6	12,77	41	87,23			
Q-ІМ	23	24,73	70	75,27	2,04	0,68-1,02	>0,05
Не Q-ІМ	2	6,06	29	93,94			
Один ІМ	16	16,33	82	83,67	2,41	1,01-1,94	<0,05
Декілька ІМ	11	39,29	17	60,71			
ФВ<45 %	19	31,67	41	68,33	2,14	0,98-2,04	<0,05
ФВ>45 %	8	12,12	46	87,88			
ДТМК з порушенням релаксації ЛШ	7	12,5	49	87,50	1,10	0,64-0,83	>0,05
Патологічні ДТМК	7	13,73	44	86,27			

Примітка:

BP – відносний ризик; 95 % ДІ – довірчі інтервали

У осіб, які перенесли ІМ із концентричною гіпертрофією ХСН прогресувала у 12,77 % осіб, при ексцентричній ризик зріс (BP=2,08; p<0,05; 95 % ДІ=1,02-3,24). Серед хворих із не Q-ІМ дане ускладнення відмічалось у 12,12 % випадків, при Q-ІМ ризик зріс (BP=2,04; p>0,05; 95 % ДІ=0,68-1,02). При одному ІМ в анамнезі ХСН прогресувала в 16,33 % випадків; при декількох ІМ - у 39,29 % осіб (BP=2,41; p<0,05; 95 % ДІ=1,01-1,94). У хворих із ФВ>45 % ускладнення розвивалось у 12,12 % випадків, при систолічній дисфункції ризик зріс (BP=2,14; p<0,05; 95 % ДІ=0,98-2,04). При порушеній релаксації ЛШ ускладнення відмічалось у 12,50 % осіб, при патологічних типах ДТМК – у 13,73 % хворих, що свідчило про однаковий ризик прогресування ХСН при різних типах ДФ (BP=1,10; p>0,05; 95 % ДІ=0,64-0,83).

ХСН є основною причиною смертності при Q-ІМ і протягом 3 років складає 32 % [3, 4]. При першому Q-ІМ ХСН розвивається в 41,7-53,8 % осіб, при повторних ІМ – у 50-66,7% [1, 4, 5]. При мілководногніщевому враженні міокарда, найбільш частою причиною 5-річної летальності є раптова смерть чи реінфаркт [3, 4].

Отже, умовами прогресування ХСН були ексцентрична гіпертрофія, ФВ<45 %, великовогнищеве враження серця, наявність аневризми та декількох ІМ в анамнезі.

Вивчаючи вищеописані категорійні величини в якості предикторів прогресування ХСН статистично значимими були наявність аневризми серця, ексцентрична гіпертрофія, два і більше ІМ в анамнезі, систолічна дисфункція.

Оцінка 2-х річного прогресування ХСН вивчена за допомогою  $\chi^2$  та Kaplan-Meier product-limit test (табл. 2.).

Таблиця 2

**Оцінка 2-х річного прогресування ХСН залежно від наявності ІІ аневризми, типу ремоделювання ЛШ, глибини та кількості ІМ**

Показник	Chi-Square	Log-Rank	Wilcoxon	-2Log(LR)
ІХС/ ІІ кардіосклероз	0,21	0,25	0,39	0,22
ІІ кардіосклероз/аневризма ЛШ	0,02	0,02	0,03	0,03
Ексцентрична/концентрична ГЛШ	0,02	0,04	0,07	0,03
Q-/неQ-ІМ	0,14	0,29	0,34	0,26
Один/декілька ІМ	0,01	0,01	0,03	0,02
ФВ>45 %/ФВ<45 %	0,03	0,04	0,05	0,03
Порушення релаксації ЛШ /патологічні типи ДТМК	0,20	0,23	0,23	0,18

Як видно з табл. 2., предикторами 2-х річного прогресування ХСН були: ексцентрична гіпертрофія, наявність аневризми серця та два і більше ІМ в анамнезі.

Аналізуючи вплив показників міокардіальної функції та ліпідного спектру у хворих на ІХС, які перенесли ІМ на фоні ГХ, в яких відбулося та не відбулося прогресування ХСН початкові значення КДО, КСО були достовірно більшими ( $p<0,001$ ), ТМШПд – меншою ( $p<0,001$ ) у хворих першої групи. Показники ліпідного профілю істотно не відрізнялись в обох групах хворих (табл. 3.).

Вивчаючи динаміку вказаних показників до та під час лікування у хворих, в яких ХСН буде прогресувати динаміка змін ДКДО, ДКСО, ТМШПд, Д загального ХС була достовірно меншою ( $p<0,05$ ), порівняно з рештою хворих.

Отже, предикторами прогресування ХСН були початкові значення КДО, КСО, ТМШПд та неістотна динаміка ДКДО, ДКСО, Д загального ХС протягом 2-х річного лікування.

Таблиця 3

### Характеристика показників міокардіальної функції у хворих на ІХС, які перенесли ІМ як предикторів прогресування ХСН

Показники ЕхоКГ	Прогресування ХСН		р
	так (n=27)	ні (n=99)	
КДО, мл	207,70±6,46	171,04±2,34	<0,001
КСО, мл	123,27±5,21	90,76±1,81	<0,001
ТМШПд, см	1,26±0,02	1,30±0,01	<0,05
Загальний ХС, ммоль/л	6,23±0,06	6,24±0,04	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,24±0,06	4,17±0,04	>0,05
ΔКДО, мл	-6,96±6,40	-22,25±1,08	<0,05
ΔКСО, мл	-9,17±4,63	-19,39±0,80	<0,05
ΔТМШПд, см	-0,10±0,02	-0,16±0,01	<0,05

Статистично значимі змінні були використані в багатофакторному аналізі для побудови моделі прогресування ХСН у хворих на ІХС з ІІІ кардіосклерозом у поєднанні з ГХ (табл. 4.).

Таблиця 4

### Модель прогресування ХСН у хворих на ІХС з ІІІ кардіосклерозом на фоні ГХ

Показник	Оцінка параметру	Стандартна похибка	Достовірність ризику	$\chi^2$	р Cox regression
КСО	0,06	0,02	1,01	12,09	0,001
ΔКСО	0,09	0,03	1,04	8,51	0,01

Із таблиці 4. видно, що найбільш значимими показниками є величина КСО на момент включення в дослідження та динаміка КСО впродовж 2-х річного лікування. Збільшення початкових значень об'єму ЛШ в систолу на 1 мл підвищувало ризик прогресування ХСН на 6 %. Збільшення КСО на 1 мл протягом 2 років підвищувало ризик прогресування ХСН на 9 %. Всі інші показники, які вивчались не підвищували статистичної достовірності моделі.

#### Висновки

1. По мірі прогресування ІХС та розвитку її ускладнень систолічна функція ЛШ пригнічується.
2. У хворих на ІХС незалежно від наявності ІМ в анамнезі двохрічна терапія лізиноприлом та бісопрололом сприяла покращенню систолічної функції ЛШ і не стримувала прогресування ХСН у пацієнтів з аневрismoю ЛШ.

3. Предикторами двохрічного прогресування ХСН є аневризма серця, ексцентрична гіпертрофія, два і більше ІМ в анамнезі, систолічна дисфункція, збільшення кінцеводіастолічного та кінцевосистолічного об'ємів, загального холестерину до лікування та відсутність їх динаміки протягом двох років.

4. При збільшенні початкових значень кінцевосистолічного об'єму на 1 мл ризик прогресування ХСН підвищувався на 6%. При двохрічному наростанні кінцевосистолічного об'єму – на 9%.

### **Література**

1. Ахмедов А. А. Хроническая постинфарктная аневризма: клиника, ЕКГ, ЭхоКГ диагностика: Автореф. дис. ... кандидата мед. наук – Харьков., 1996. – 22 с.

2. Факторы, влияющие на наступление внезапной смерти и стратификация на группы риска больных, перенесших инфаркт миокарда / Болдуева С.А., Шабров А.В., Нестерко А.В. и др. // Кардиология. – 2003. - №1. – С. 78-81.

3. Денисюк В.І. Результати тривалого 24 міс спостереження та віддалений прогноз у хворих з постінфарктним кардіосклерозом в поєднанні з гіпертонічною хворобою / В.І. Денисюк, С.В. Валуєва // Кровообіг і гемостаз. – 2007. – №4. – С. 51-53.

4. Радченко Г.Д. Фактори ризику виникнення несприятливих подій у хворих з артеріальною гіпертензією, що проходили стаціонарне лікування у спеціалізованому відділенні (5-річне ретроспективне спостереження) / Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко // Укр. кардіол. журн. – 2006. – №6. – С. 39-47.

5. Сиволап В.В. Післяінфарктне ремодельовання серця: діагностика та довготривале лікування: Автореф. дис. ... доктора мед. наук – Киев, 2004. – 40 с.

6. Тучинская М.А. Дозозависимое влияние ангибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов на функцию эндотелия и процессы ремоделирования миокарда у больных перенесших инфаркт миокарда: Автореф. дис. ... кандидата мед. наук – Харьков, 2004. – 35 с.

7. Challenges and opportunities in quantifying the quality of care for acute myocardial infarction. Summary from acute myocardial infarction working group of the American Heart association/American College of Cardiology first scientific forum on quality of care and outcomes research in cardiovascular disease and stroke // J. of Amer. Coll. of Cardiology. – 2003. – V. 41 – P. 1653-1663.

8. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II // Lancet. – 1999. – V.353. – P. 9-13.

9. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure // Eur. Heart J. – 2005. – V. 26., №11 – P. 1115-1140.

10. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF) // Lancet. – 1999. – V.353. – P. 2001-2007.

11. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions // N. Engl. J. Med. – 1992. – V.327. – P. 685-691.

**Резюме.** Целью исследования было установить прогностическое значение структурно-функциональных изменений миокарда, липидного спектра крови и их влияние на прогрессирование хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом осложненным аневризмой левого желудочка на фоне гипертонической болезни. Независимым предиктором прогрессирования хронической сердечной недостаточности в позднем постинфарктном периоде, при наличии которого другие не повышают статистической значимости модели оказался конечносистолический объем. При увеличении последнего на 1 мл риск прогрессирования хронической сердечной недостаточности увеличивался на 6%; при увеличении показателя на 1 мл в течении двух лет – на 9%.

**Ключевые слова:** *поздний постинфарктный период, постинфарктная аневризма левого желудочка, прогрессирование хронической сердечной недостаточности, предикторы, длительный прогноз, лечение.*

**Summary.** The aim of the study was to decision prognostic implications of baseline cardiac structural, functional changes and lipid profile on progression of severe heart failure at the late postinfarction period. The end-systolic volume was an independent predictor of the development of severe heart failure at the increase of which the risk multiplied on 4%. At the increase of index on 1 ml during 2 years the risk of the development of complication was multiplied on 9%.

**Key words:** *late postinfarction period, left ventricular postinfarction aneurism, progression of severe heart failure, predictors, remote prognosis, treatment.*