

На правах рукописи

НАМИТOKOВ Алим Муратович

Клинико-функциональные особенности и прогноз острого коронарного синдрома в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

14.01.05 – «Кардиология»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена на кафедре терапии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

**Космачёва
Елена Дмитриевна**

Официальные оппоненты:

Заведующий первичным сосудистым отделением

ГБУЗ «Городская клиническая больница

№ 51 ДЗ г. Москвы»,

доктор медицинских наук, профессор

**Затейщиков
Дмитрий Александрович**

Заведующий отделением реанимации и интенсивной

терапии для кардиологических больных

ГБУЗ «Городская клиническая больница

№ 29 им. Н.Э. Баумана ДЗ г. Москвы»

доктор медицинских наук

**Эрлих
Алексей Дмитриевич**

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» ФАНО (г. Кемерово)

Защита диссертации состоится « » 2017г. в часов на заседании диссертационного совета Д 208.016.01 на базе ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр. 3

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3) и на сайте www.gnicpm.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2017г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, с.н.с.

Киселева Наталия Васильевна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АКШ	аортокоронарное шунтирование
АРА II	антагонист рецептора ангиотензина II
β-АБ	бета-адреноблокатор
ГБУ ВПО «КГМУ»	Государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет»
ГБУЗ «НИИ – ККБ №1»	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1»
ДИ	доверительный интервал
иАПФ	ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ЛКА	левая коронарная артерия
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОКС	острый коронарный синдром
ОР	относительный риск
ПЖТ	пароксизмальная желудочковая тахикардия
ПФП	пароксизмальная фибрилляция предсердий
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СН	сердечная недостаточность
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССС	сердечно-сосудистые события
ТШХ	тест с 6-минутной ходьбой
ФЖ	фибрилляция желудочков
ХБП	хроническая болезнь почек
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХС-ЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХФП	хроническая фибрилляция предсердий
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭхоКГ	эхокардиография
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. ХОБЛ, наряду с ССЗ, является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе, и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему.

ХОБЛ рассматривается как заболевание с прогрессирующим нарушением функции внешнего дыхания и обусловлена патологической воспалительной реакцией легких в ответ на воздействие вредных частиц и газов [GOLD, 2011-2016]. Однако в последние годы активно обсуждается роль экстрапульмональных проявлений ХОБЛ – таких как системное воспаление, дисфункция скелетных мышц, снижение массы тела, сердечно-сосудистая патология, остеопороз, анемия [GOLD, 2011]. В связи с этим внелегочные проявления ХОБЛ позволяют рассматривать ее как системное заболевание [B.R. Celli, 2014]. Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной смертности при ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, а ССЗ – ИБС и СН [Rutten, 2005; Fremault, 2010].

Несмотря на активное внимание исследователей к проблеме сочетания ХОБЛ и ИБС, информация о влиянии ХОБЛ на клиническую картину, особенности течения и исходы ОКС немногочисленна и противоречива. До настоящего времени остается неопределенным вклад ХОБЛ в развитие неблагоприятных ССС в постинфарктном периоде, а сама ХОБЛ пока не включена в расчетные шкалы для оценки прогноза у постинфарктных больных в качестве серьезного дополнительного фактора риска. Практически отсутствуют проспективные исследования по оценке отдаленного прогноза после выполнения ЧКВ с участием больных, у которых диагноз ХОБЛ был бы строго верифицирован, а сама ХОБЛ у каждого больного охарактеризована более детально, чем это принято в регистровых исследованиях, что обосновывает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования. Определить особенности клинического течения и оценить отдаленный прогноз ОКС после выполненного ЧКВ у больных ХОБЛ.

Задачи исследования

1. Определить особенности клинической картины ОКС у больных ХОБЛ в зависимости от степени ее тяжести.

2. Выявить ангиографические особенности атеросклеротического поражения коронарного русла у больных ХОБЛ, перенесших ОКС, в зависимости от частоты обострений ХОБЛ.

3. Оценить отдаленные результаты ЧКВ со стентированием по поводу ОКС у больных ХОБЛ, в т.ч. отдельно для подгруппы с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями.

4. Выявить предикторы неблагоприятного отдаленного сердечно-сосудистого прогноза у больных ХОБЛ после перенесенного ОКС.

5. Разработать математическую модель для прогнозирования неблагоприятных ССС у больных ХОБЛ, перенесших ОКС, в отдаленном периоде после ЧКВ.

Научная новизна. Впервые в России было проведено проспективное исследование, в котором изучены отдаленные результаты малоинвазивного лечения ОКС у больных ХОБЛ, диагностированной в соответствии с критериями GOLD, в зависимости от ряда характеристик ХОБЛ; определены особенности клинической картины ОКС у больных ХОБЛ в зависимости от степени ее тяжести; впервые в России идентифицирована категория больных ХОБЛ после перенесенного ОКС, которая характеризуется наиболее неблагоприятным отдаленным сердечно-сосудистым прогнозом – больные с анамнезом частых обострений ХОБЛ; выявлены предикторы неблагоприятных ССС в отдаленном периоде; построена многофакторная математическая модель для прогнозирования неблагоприятных ССС у больных ХОБЛ после ЧКВ по поводу ОКС.

Практическая значимость. Работа содержит ряд положений, существенных для понимания клинических взаимосвязей между ХОБЛ и ИБС. Разработанная математическая модель для прогнозирования неблагоприятных ССС у больных ХОБЛ в отдаленном периоде после ЧКВ по поводу ОКС позволит более точно оценивать прогноз у данной категории больных.

Внедрение. Результаты внедрены в практическую работу отделений кардиологии ГБУЗ «НИИ – ККБ №1" им. проф. С.В. Очаповского.

Апробация работы. Результаты доложены на межкафедральной конференции ГБОУ ВПО «КубГМУ» Минздрава России по апробации кандидатской диссертации 28 декабря 2015 года, протокол № 15. Диссертация рекомендована к защите.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Результаты работы доложены на международных и российских конгрессах и съездах: XI краевая научно-практическая конференция «Кардио+» пос. Небуг, 2014; Всероссийская конференция «Кардиология в 21 веке: традиции и инновации» и 4-ый Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов, Рязань 2016; Symposium of the International Atherosclerosis Society «Anitschkow Days», St. Petersburg, Russia, 2016).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Сопутствующая ХОБЛ отягощает течение ОКС за счет более высокой частоты развития ОН и модифицирует клиническую картину ОКС, увеличивая долю атипичных форм дебюта ОКС – прежде всего, астматического варианта. Дополнительным фактором, усугубляющим течение ОКС при ХОБЛ, является более высокая частота развития ПФП. Изменение клинической картины ОКС при ХОБЛ увеличивает время до выполнения реваскуляризации миокарда.

2. Больные ХОБЛ в отдаленном (до 36 мес.) периоде после выполнения ЧКВ по поводу ОКС имеют более высокий риск наступления больших ССС (кардиальной смерти, инфаркта миокарда, инсульта, повторной реваскуляризации) по сравнению с больными ОКС без ХОБЛ (ОР=1,55; 95%-ный ДИ 1,05-2,28). Неблагоприятные ССС у больных ХОБЛ возникают в более ранние сроки по сравнению с больными без ХОБЛ.

3. Больные, имеющие фенотип ХОБЛ с частыми обострениями, характеризуются более тяжелым поражением коронарного русла и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом по сравнению с больными со стабильным течением ХОБЛ.

4. Наиболее значимыми факторами неблагоприятного отдаленного сердечно-сосудистого прогноза у больных ХОБЛ после ЧКВ по поводу ОКС в многофакторной дискриминантной модели являются: 1) суммарное количество всех стенозов основных ветвей коронарных артерий, 2) скорость клубочковой фильтрации, 3) дистанция ТШХ, 4) фенотип ХОБЛ с частыми обострениями.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 132 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, обзора литературы, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, который содержит 27 отечественных и 170 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 18 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективном когортном исследовании с параллельными группами участвовали 272 пациента из числа больных, которым в 2012-2014 гг. в ГБУЗ «НИИ – ККБ №1» было выполнено ЧКВ по поводу ОКС.

Критерии включения: возраст ≥ 40 лет; курение на момент поступления, либо прекращение курения не более чем за 1 год до момента госпитализации;

анамнез курения ≥ 10 пачко-лет; наличие ИБС – ОКС с окончательным диагнозом "инфаркт миокарда" (ИМ) или "нестабильная стенокардия"; выполнение ЧКВ со стентированием (голометаллический, либо стент с лекарственным покрытием) в течение 24 ч от начала симптомов, приведших к госпитализации, с полным восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии.

Критерии не включения: пороки сердца при наличии показаний к их хирургической коррекции; бронхиальная астма; активный туберкулез; интерстициальные заболевания легких; идиопатическая легочная артериальная гипертензия; СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²; коронарная реваскуляризация в анамнезе; злокачественные новообразования; торакотомия с резекцией легкого в анамнезе; развитие осложнений при выполнении ЧКВ: диссекция, перфорация либо разрыв коронарной артерии, феномен «no reflow»; фракция выброса левого желудочка $< 35\%$ к концу 1-ой недели после выполненной реваскуляризации; отказ пациента от участия в исследовании.

В соответствии с критериями включения и не включения последовательно были включены 436 больных ОКС, поступивших в ГБУЗ «НИИ – ККБ №1», с окончательным диагнозом "ОИМ" или "нестабильная стенокардия", подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам была выполнена спирография, по результатам которой и в соответствии с критериями GOLD 2011 были идентифицированы 110 больных ХОБЛ, которые составили основную группу. Из числа остальных 326 пациентов, не имевших ХОБЛ, методом случайной выборки с помощью генератора случайных чисел была сформирована контрольная группа численностью 162 человека. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

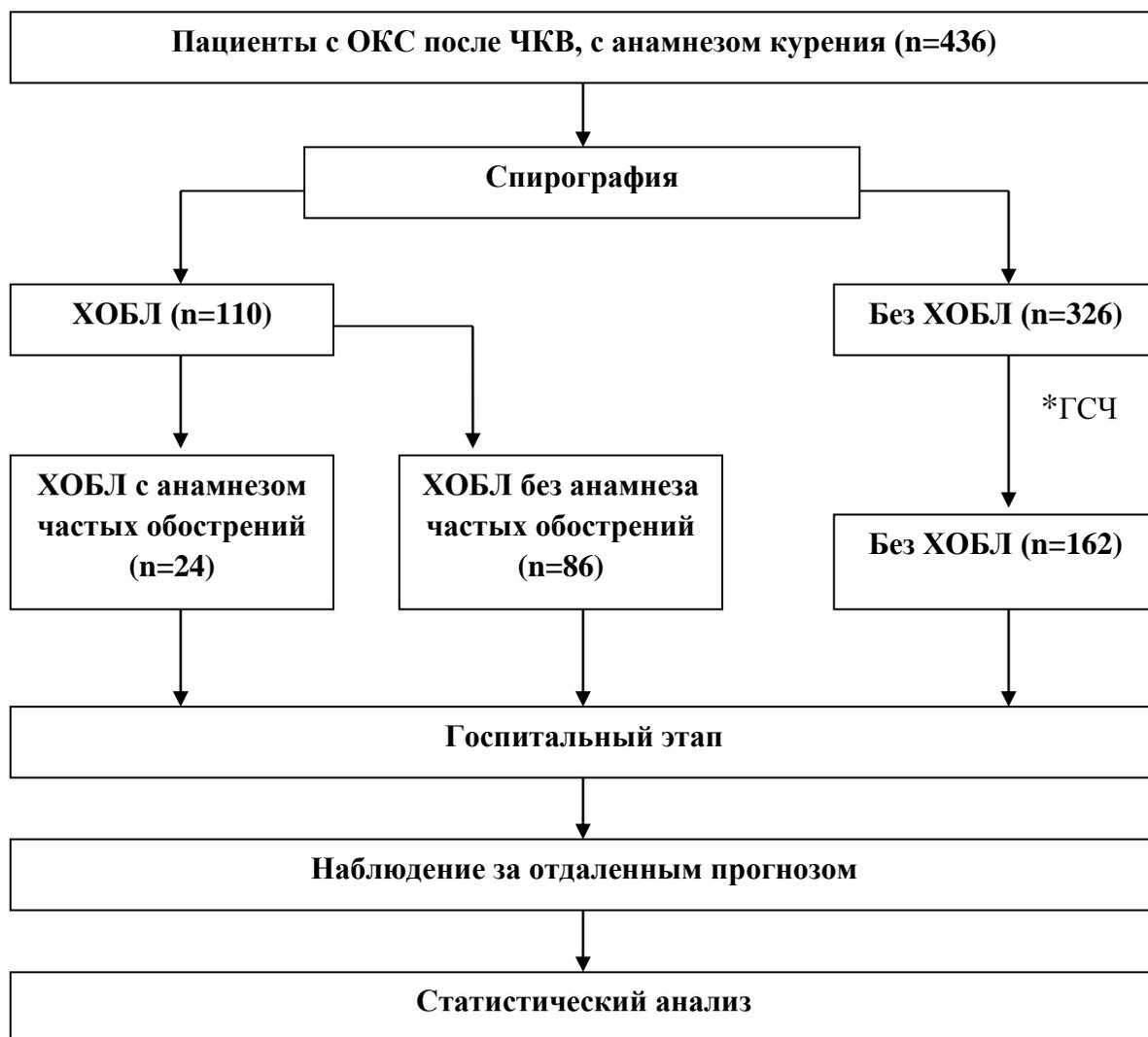


Рисунок 1. Дизайн исследования

*ГСЧ – генератор случайных чисел

Клиническое состояние больных оценивали исходно и в динамике с использованием общепринятых методов: опрос, осмотр, физикальное исследование. В соответствии с определением обострения по GOLD 2011 оценивали количество обострений ХОБЛ за год, предшествующий включению в исследование. Спирографическое исследование выполняли согласно рекомендациям американского торакального общества (2005) (Miller, 2005), а при наличии обструктивных нарушений – бронходилатационный тест с сальбутамолом в дозе 400 мкг. Всем пациентам выполняли ТШХ, ЭКГ, ЭхоКГ по общепринятому стандартному методу в М и В-режимах: измерение размеров

полостей сердца, толщины стенок, фракции выброса левого желудочка и др., в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии (2005).

Всем пациентам выполняли ургентную коронароангиографию на ангиографической установке AXIOM компании Siemens (Германия) по стандартной методике Judkins M. Степень стенозирования определяли визуально, а также с использованием программы Scientific QCA Analysis. Описывали ангиограммы с подробным посегментным анализом атеросклеротического поражения. Тип кровоснабжения миокарда левого желудочка (левый, правый, либо сбалансированный) определяли в зависимости от места отхождения задней нисходящей артерии. При правом типе кровоснабжения миокарда выделяли 9 основных сегментов – ствол ЛКА, проксимальный, средний и дистальный сегменты передней межжелудочковой артерии и правой коронарной артерии, проксимальный и дистальный сегменты огибающей артерии. При левом типе кровоснабжения также выделяли 9 сегментов: ствол ЛКА, проксимальный, средний и дистальный сегменты передней межжелудочковой артерии и огибающей артерии, а также 2 сегмента (проксимальный и дистальный) для правой коронарной артерии. Отдельно учитывали поражение ветвей второго порядка, а также характер поражения: диффузное, протяженное. Стенозы коронарных артерий разделяли на гемодинамически незначимые < 50% диаметра сосуда, гемодинамически значимые от 50% до 95% диаметра сосуда, а также критические стенозы (субокклюзии) при выраженности поражения 95%-99%, и окклюзии. Протяженными считали стенозы ≥ 20 мм. На основании ангиографической картины рассчитывали индекс SYNTAX с использованием он-лайн калькулятора. Имплантацию коронарных стентов проводили в сосуды диаметром не < 2,5 мм.

Диагноз ОИМ и нестабильной стенокардии устанавливали согласно критериям Европейского общества кардиологов 2011, 2012 гг. Биохимическое исследование крови включало ряд показателей, определяемых в рутинном порядке при поступлении и при выписке коронарных больных в ГБУЗ «НИИ – ККБ №1»: липидограмма, коагулограмма, тропонин I, глюкоза, креатинин, мочевины, трансаминазы, билирубин, электролиты и др. На повторном визите через 1 мес. проводили повторную ЭХО-КГ и ТШХ, а также определение уровня СРБ в крови, а на визите через 12 мес. – повторную спирографию, СРБ и оценку количества обострений ХОБЛ за год. Лекарственная терапия включала статины, антиагреганты ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел, по показаниям - иАПФ или АРА II, а также β -АБ. Необходимость приема каждого из лекарственных препаратов и режим дозирования были тщательно разъяснены пациентам. Назначения делал лечащий врач.

Наблюдение за пациентами включало в себя телефонные контакты с рядом стандартных вопросов, призванных предварительно оценить регистрируемые клинические исходы, статус курения, обострения ХОБЛ и комплаентность в отношении принимаемых лекарственных препаратов, способных влиять на сердечно-сосудистый прогноз, а также плановые визиты в клинику через 1 мес., 12 мес. и в конце периода наблюдения до 36 мес., либо внеплановый визит при наступлении регистрируемого клинического исхода с целью его клинико-инструментального подтверждения. Пациенты были предупреждены о необходимости сообщить по телефону о предполагаемом случае наступления регистрируемого исхода. Учитывали следующие исходы: ИМ, инсульт, смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, реваскуляризация миокарда (ЧКВ или АКШ), обострение ХОБЛ, а также определяли время до наступления исхода в месяцах.

Статистический анализ с использованием пакета программ STATISTICA 10.0. При описании данных мерой центральной тенденции в случаях, когда

распределение было близким к нормальному, служила средняя арифметическая M , а при распределениях, значительно отличающихся от нормального – медиана Me . В качестве меры разброса использовали стандартное отклонение SD , либо интерквартильный размах $[Q1; Q3]$; для описания долей использовали проценты. Характер распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для оценки различий между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, а при наличии более чем двух групп – критерий Крускала-Уоллиса, для анализа повторных измерений – критерий Уилкоксона. Для сравнения долей применяли точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Корреляционные связи изучали с помощью метода Спирмена. С целью оценки времени до наступления исхода применяли построение кривых Каплана-Майера. Для построения многофакторной модели с целью прогнозирования отдаленных исходов применяли дискриминантный анализ с пошаговым включением переменных, а также бинарную логистическую регрессию. За пороговый уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основная и контрольная группы существенно не различались по возрасту, полу и сопутствующей патологии: (таблица 1).

Исходная клиническая характеристика больных.

Таблица 1.

Показатель	ХОБЛ+ОКС (n=110)	ОКС без ХОБЛ (n=162)	p
Пол, м:ж	105:5	156:6	ns
Возраст, лет	58,4±7,9	56,4±8,4	ns
Курение на момент поступления, n (%)	102 (92,7)	148 (91,4)	ns
Стаж курения, пачка-лет	38 [30; 46]	35 [30; 40]	0,009
ОКС с подъемом сегмента ST, n (%)	74 (67,3)	117 (72,2)	ns
АГ, n (%)	82 (74,5)	117 (72,2)	ns
Анамнез ИМ, n (%)	22 (20,0)	29 (17,9)	ns
Сахарный диабет, n (%)	23 (20,9)	23 (14,2)	ns
СКФ СКД-ЕРІ<60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	15 (13,6)	27 (16,7)	ns
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±1,4	5,6±1,5	ns
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,58±1,10	3,70±1,23	ns
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,09±0,24	1,06±0,24	ns

Распределение больных ХОБЛ по степени тяжести обструкции было следующим: 47 (42,7%) – 1 степени, 37 (33,6%) – 2 степени, 20 (18,2%) – 3 степени и 6 (5,5%) – 4 степени.

При сравнении клинической картины ОКС в основной и контрольной группах обнаружена более высокая частота атипичных форм дебюта заболевания, в основном за счет астматического варианта среди больных с сопутствующей ХОБЛ (таблица 2).

Распространенность вариантов дебюта ОКС

Таблица 2.

Вариант начала ОКС	ОКС+ХОБЛ (n=110)	ОКС (n=162)	P
Типичный ангинозный, n (%)	77 (70,0%)	138 (85,2%)	0,003
Астматический, n (%)	17 (15,5%)	11 (6,8%)	0,021
Аритмический, n (%)	3 (2,7%)	3 (1,8%)	ns
Церебральный, n (%)	1 (0,9%)	2 (1,2%)	ns
Абдоминальный, n (%)	4 (3,6%)	4 (2,5%)	ns
Малосимптомный, n (%)	8 (7,3%)	4 (2,5%)	ns

Если легкая степень ХОБЛ не сопровождалась увеличением частоты атипичных форм ОКС по сравнению с контрольной группой, то, начиная с ХОБЛ средней тяжести, отмечалось статистически значимое увеличение частоты атипичных вариантов начала ОКС (рисунок 2).

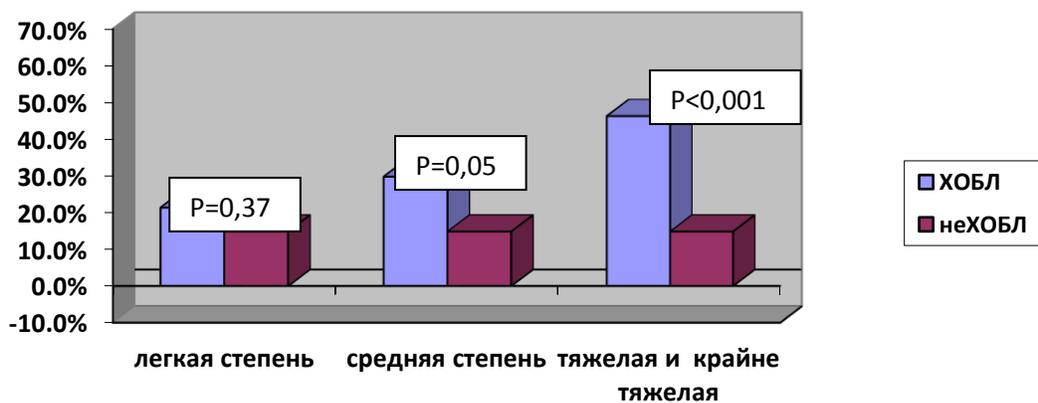


Рис. 2. Частота атипичных вариантов дебюта ОКС в зависимости от степени тяжести ХОБЛ

Время от начала симптоматики до раздувания баллона в условиях рентгено-операционной (время «симптом-баллон») различалось у больных с разными вариантами клинического течения ОКС (рисунок 3). В целом, наличие у больного атипичного варианта дебюта ОКС было связано с увеличением задержки до проведения ЧКВ в часах: 14 [8; 19] vs 8 [4; 12]; $p < 0,001$. Поскольку среди больных ХОБЛ атипичные варианты ОКС встречались чаще, это приводило к задержке с выполнением ЧКВ: время «симптом – баллон» в группе ХОБЛ составляло 10 [7; 15], а в контрольной группе – 8 [4; 13], ($p = 0,04$).

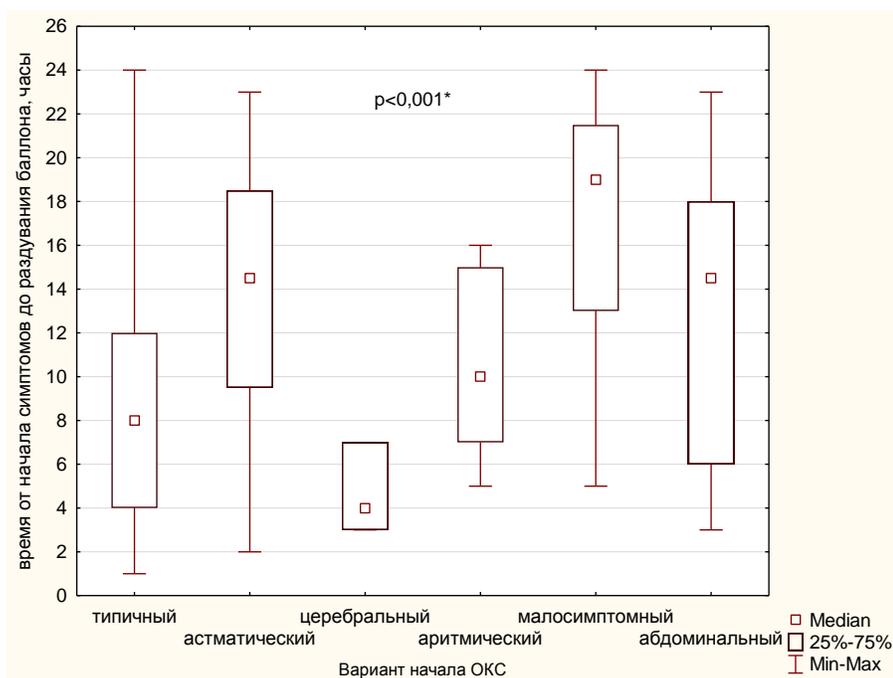


Рисунок 3. Длительность времени (в часах) от начала симптомов ОКС до первого раздувания баллона в ангиографической лаборатории в зависимости от варианта начала ОКС Примечание: *критерий Крускала-Уоллиса

У больных ХОБЛ выявлена прямая корреляция между степенью тяжести ХОБЛ и интервалом времени «симптом – баллон» ($r = 0,24$; $p < 0,05$).

Относительные частоты нарушений сердечного ритма в момент поступления, в динамике во время пребывания в стационаре и при выписке, всего не менее 4 раз, в основной и контрольной группах отражены в таблице 3. ПФП была зарегистрирована более чем в 2 раза чаще у больных ХОБЛ, чем в

контрольной группе (ОР 2,06; 95%-ный ДИ 1,14-3,74). Частота желудочковых аритмий была сопоставимой в обеих группах.

Нарушения ритма сердца при ОКС в зависимости от наличия ХОБЛ

Таблица 3.

Вид нарушения сердечного ритма	ОКС+ХОБЛ (n=110)	ОКС (n=162)	p
ПФП, n(%)	22 (21,2% *)	16 (10,3*%)	0,015
ХФП, n(%)	6 (5,5%)	6 (3,7%)	ns
ПЖТ, n(%)	8 (7,3%)	9 (5,6%)	ns
ФЖ, n(%)	4 (3,6%)	6 (3,7%)	ns
Всего больных с аритмиями при ОКС, n(%)	26 (23,6%)	23 (14,2%)	0,047

Примечание: * по отношению к количеству больных, не имевших ХФП

Частота ПФП зависела от степени тяжести ХОБЛ: если при легкой ХОБЛ ПФП встречалась лишь в 10,6% случаев, то при средней тяжести и тяжелой ХОБЛ – уже в 27,0% (p=0,05).

Медиана длительности наблюдения в проспективном фрагменте исследования составила 20 мес. На значение медианы существенное влияние оказало наступление ССС у 27% больных, т.к. длительностью наблюдения у них считалось время до наступления первого ССС. ССС, которые произошли за время наблюдения, представлены в таблице 4. С тремя пациентами - 1 в основной и 2 в контрольной группе, была утрачена связь.

Ни для одного из регистрируемых ССС по отдельности, за исключением повторного ИМ относительные частоты в отдаленном периоде после ЧКВ не отличались в двух группах с точки зрения проверки нулевой статистической гипотезы. Вероятнее всего, это объясняется сравнительно небольшим сроком наблюдения. Однако для комбинированной конечной точки, включавшей кардиальную смерть, повторный ИМ, инсульт и повторную коронарную реваскуляризацию ОР составил 1,55 (95%-ный ДИ 1,05-2,28).

Частота ССС в отдаленный период после ЧКВ в зависимости от наличия ХОБЛ **Таблица 4.**

ССС	ХОБЛ (n=109*)	неХОБЛ (n=160*)	p
Кардиальная смерть	5 (4,6%)	5 (3,1%)	ns
ИМ	10 (9,2%)	5 (3,1%)	0,05
Инсульт	4 (3,7%)	4 (2,5%)	ns
Повторное АКШ	6 (5,5%)	8 (5,0%)	ns
Повторное ЧКВ	17 (15,6%)	18 (11,3%)	ns
Повторная коронарная реваскуляризация	22 (20,2%)	26 (16,3%)	ns
Все ССС	38 (34,9%)	36 (22,5%)	0,037

Примечание: * с учетом выбывших из-за утраты связи

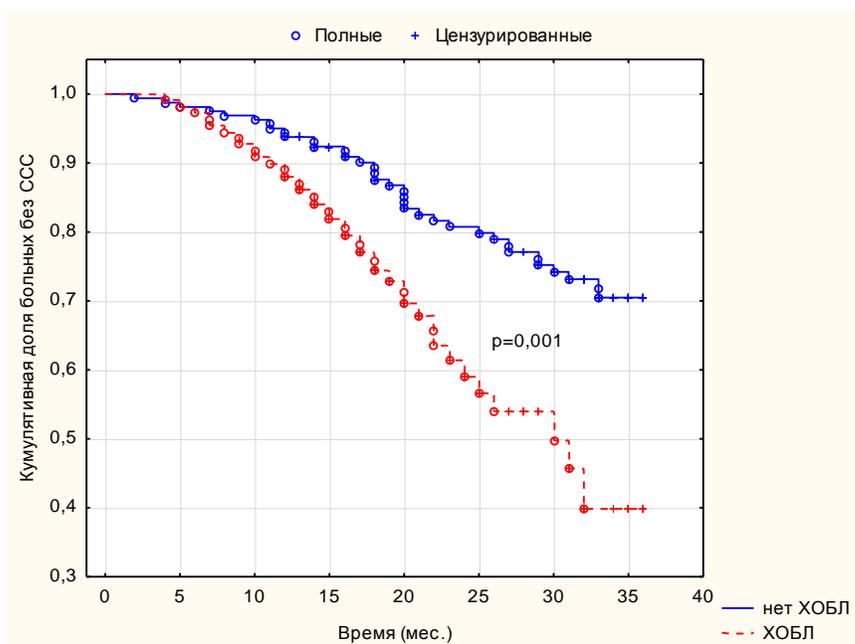


Рис. 4. Время в мес. до наступления первого ССС в зависимости от наличия ХОБЛ

Кривые Каплана-Майера, где в качестве полных наблюдений фигурировали случаи наступления ССС, а время при построении кривых учитывалось до наступления первого события, продемонстрировали значительные различия между больными ХОБЛ и пациентами контрольной группы (рисунок 4).

К концу срока наблюдения не установлены статистически значимые различия по достижению целевых значений АД и ХС-ЛПНП между группами.

Количество пациентов, продолжавших курить, несмотря на предписания, также оказалось сопоставимо в исследуемых группах (таблица 5).

Отдельные сравнительные характеристики пациентов к концу срока наблюдения **Таблица 5.**

	ОКС и ХОБЛ (n=109*)	ОКС без ХОБЛ (n=160)*	p
Достижение целевых значений ХС-ЛПНП, %	12,8	10,6	ns
Достижение целевых значений АД, %	60,9	62,4	ns
Факт курения, %	21,1	22,5	ns

Примечание: *с учетом выбывших из-за утраты связи

С целью построения математической модели, которая позволяла бы оценить вероятность наступления неблагоприятных отдаленных ССС у больных ХОБЛ после ОКС, был применен дискриминантный анализ. Из числа 17 количественных переменных, связанных с наступлением ССС, методом пошагового включения были отобраны 4 переменные, которые, с учетом их взаимодействия, позволяли добиться наилучшей дискриминации двух классов больных – с неблагоприятными ССС в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ, и без таковых. Этими переменными оказались:

- Суммарное количество всех стенозов основных ветвей коронарных артерий
- Дистанция, пройденная в ТШХ
- СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ
- Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями

Критерий качества дискриминации – значение ламбды Уилкса – оказалось равным 0,56, что свидетельствует о приемлемом качестве модели.

Построенная модель позволила успешно классифицировать подавляющее большинство больных на две группы в зависимости от наступления неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ: чувствительность составила 81%, специфичность – 80%.

Итоги анализа дискриминантных функций. Переменных в модели: 4. Ламбда Уилкса 0,56. Прибл. $F(4,96) = 19,3$. $p < 0,0001$					
	Ламбда Уилкса	Частная ламбда	F-исключ. (1,96)	p	Толер.
Количество стенозов основных ветвей	0,62	0,90	10,6	0,0016	0,83
Дистанция ТШХ	0,64	0,86	15,6	0,0001	0,83
СКФ	0,62	0,89	11,2	0,0012	0,78
Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями	0,61	0,91	9,4	0,0027	0,96

Бинарная логистическая регрессия дала идентичный результат по набору предикторов.

Был проведен дополнительный анализ в зависимости от наличия частых обострений ХОБЛ в анамнезе – 24 (22%) больных с частыми обострениями и 86 (78%) без таковых. Группы статистически не различались по возрасту, полу, наличию таких сопутствующих заболеваний, как АГ, сахарный диабет, ХБП и анамнез ИМ. Не отличались они и по уровню общего холестерина и величине фракции выброса ЛЖ. Однако дистанция, пройденная в ТШХ через 1 мес. после выписки из клиники, оказалась более чем на 50 м меньше у больных с частыми обострениями.

При анализе характера поражения коронарного русла у больных ХОБЛ в зависимости от принадлежности к фенотипу ХОБЛ с частыми обострениями были установлены следующие особенности (таблица 7):

- Больные с частыми обострениями ХОБЛ имеют более высокое суммарное количество стенозов, гемодинамически значимых стенозов и окклюзий/критических стенозов;
- Больные с частыми обострениями ХОБЛ имеют больше гемодинамически значимых стенозов в основных сегментах крупных коронарных артерий;

- Количество стенозов ствола левой коронарной артерии, а также суммарное количество стенозов основных артерий достоверно не отличалось между подгруппами;
- Количество всех стенозов в проксимальных, средних и дистальных сегментах коронарных артерий при их отдельной оценке статистически не отличалось между изучаемыми подгруппами, однако в подгруппе с частыми обострениями ХОБЛ достоверно чаще встречались гемодинамически значимые стенозы проксимальных и дистальных сегментов;
- Протяженные стенозы, независимо от локализации, более характерны для фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями.

Сравнительная характеристика поражения коронарных артерий в зависимости от наличия фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями

Таблица 7.

Локализация стенозов и их характеристики	ХОБЛ с частыми обострениями (n=24)	ХОБЛ без частых обострений (n=86)	p
Общее количество стенозов	5,5 [4; 6,5]	4 [3; 5]	0,002
Гемодинамически значимые стенозы	3 [2; 4]	2 [1; 3]	0,003
Окклюзии и критические стенозы	1 [1; 2,5]	1 [1; 1]	0,024
Протяженные стенозы	1 [0; 1]	0 [0; 1]	0,003
Стенозы ствола ЛКА	0 [0; 1]	0 [0; 0]	ns
Гемодинамически значимые стенозы ствола ЛКА	0 [0; 0]	0 [0; 0]	ns
Стенозы основных ветвей КА	4 [2; 4]	3 [2; 4]	ns
Гемодинамически значимые стенозы основных ветвей КА	2 [2; 3]	2 [1; 2]	0,001
Окклюзии и критические стенозы основных ветвей КА	1 [1; 2]	1 [1; 1]	ns
Стенозы ветвей КА 2-го порядка	2 [1; 2]	1 [0; 2]	0,023
Проксимальные стенозы	1 [1; 2]	1 [1; 2]	ns
Проксимальные гемодинамически значимые стенозы	1 [1; 2]	1 [1; 1]	0,041
Стенозы средних сегментов	1 [0; 2]	1 [0; 2]	ns
Гемодинамически значимые стенозы средних сегментов	1 [0; 1]	1 [0; 1]	ns
Дистальные стенозы	1 [0,5; 1]	1 [0; 1]	ns

Гемодинамически значимые стенозы дистальных сегментов	1 [0; 1]	0 [0; 1]	0,024
---	----------	----------	-------

Анализ частоты развития ССС среди больных с частыми обострениями показал более чем двукратное их увеличение в сравнении с пациентами, имевшими менее двух обострений в течение предшествующего года. Наиболее существенный вклад в эту разницу вносит частота повторных коронарных реваскуляризаций: 37,5% vs 15,3% (ОР 2,45; 95%-ный ДИ 1,19-5,03), что проявилось, в первую очередь, в трехкратном увеличении необходимости проведения повторной ЧКВ.

Частота наступления таких ССС, как кардиальная смерть, ИМ, инсульт, АКШ по отдельности достоверно не отличалась. Однако по частоте комбинированной конечной точки, включавшей в себя все названные исходы плюс ЧКВ, различия были статистически значимыми. Суммарный ОР наступления ССС для больных с частыми обострениями ХОБЛ составил 2,31 (95%-ный ДИ 1,45-3,68). Это позволяет судить об особенно неблагоприятном прогнозе у названной категории больных применительно не только к традиционно рассматриваемым респираторным событиям, но и, как показало представленное исследование, к сердечно-сосудистым.

ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение острого коронарного синдрома у больных хронической обструктивной болезнью легких имеет ряд особенностей: увеличение частоты атипичных форм дебюта острого коронарного синдрома в 2,03 раза ($p=0,003$), в основном за счет астматического варианта; более высокий класс острой сердечной недостаточности по Killip ($p=0,025$); повышение частоты пароксизмальной фибрилляции предсердий (ОР 2,06; 95%-ный ДИ 1,14-3,74). Более высокая частота атипичных форм острого коронарного синдрома приводит к увеличению времени до проведения чрескожных

коронарных вмешательств у больных хронической обструктивной болезнью легких на 2 часа по сравнению с больными острым коронарным синдромом без хронической обструктивной болезни легких.

2. У больных с частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких отмечается более тяжелое поражение коронарного русла за счет увеличения общего количества стенозов, гемодинамически значимых стенозов, в том числе окклюзий и критических, а также более высокой частоты протяженных стенозов.

3. Хроническая обструктивная болезнь легких является фактором неблагоприятного отдаленного прогноза после чрескожных коронарных вмешательств, выполненных по поводу острого коронарного синдрома, увеличивающим суммарный риск больших ССС в 1,55 раз (95% ДИ 1,05-2,28).

4. Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями предопределяет высокий риск больших ССС и более раннее их наступление в отдаленном периоде после ЧКВ у больных с перенесенным острым коронарным синдромом (ОР 2,31 (95% ДИ 1,45-3,68), в основном, за счет повторных реваскуляризаций (ОР 2,45; 95% ДИ 1,19-5,03). Отдаленный прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких, не имеющих частых обострений в анамнезе, не отличается от такового в контрольной группе (больные с острым коронарным синдромом без хронической обструктивной болезни легких).

5. Для больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших чрескожное коронарное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома, наиболее значимыми факторами неблагоприятного отдаленного прогноза, входящими в многофакторную дискриминантную модель, являются: 1) суммарное количество всех стенозов основных ветвей коронарных артерий, 2) СКФ, 3) дистанция ТШХ, 4) фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам, госпитализированным по поводу ОКС, с анамнезом длительного курения, перед выпиской из клиники целесообразно выполнять спирографию для диагностики сопутствующей ХОБЛ как дополнительного фактора неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза.

2. При оценке вероятности наступления больших ССС в отдаленном периоде после ОКС у больных ХОБЛ необходимо учитывать наличие в анамнезе частых обострений ХОБЛ, суммарное количество стенозов основных ветвей коронарных артерий, расчетную СКФ и дистанцию ТШХ, что повысит объективность формирования группы высокого риска развития неблагоприятных исходов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зафираки, В.К. Хроническая обструктивная болезнь легких как предиктор мультифокального атеросклероза у больных стабильной стенокардией напряжения / В.К. Зафираки, Е.Д. Космачева, К.В. Скалецкий, **А.М. Намитоков** // Вестник МУЗ ГБ № 2. 2012. № 6 (24). С. 34-44.

2. Зафираки, В.К. Коронарный атеросклероз и хроническая обструктивная болезнь легких: случайное сочетание или нечто большее? / В.К. Зафираки, **А.М. Намитоков**, К.В. Скалецкий, Е.Д. Космачева // Вестник МУЗ ГБ № 2. 2012. № 6 (24). С. 21-33.

3. Зафираки, В.К. Аритмии сердца в острый период инфаркта миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких / В.К. Зафираки, **А.М. Намитоков**, Е.Д. Космачева, Н.Ф. Ромашок // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. № 5 (140). С. 98-102.

4. Зафираки, В.К. Отдаленный прогноз чрезкожных коронарных вмешательств при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / В.К. Зафираки, **А.М. Намитоков**, Е.Д. Космачева, Г.С. Иванчура // Вестник МУЗ ГБ № 2. 2014. № 6 (36). С. 40-50.

5. Зафираки, В.К. Клинико-функциональные особенности больных с острым инфарктом миокарда в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / В.К. Зафираки, **А.М. Намитоков**, Е.Д. Космачева // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2014. Т. 15. № 6. С. 39-45.

6. Намитоков, А.М. Медикаментозное лечение острого коронарного синдрома у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (обзор литературы) / **А.М. Намитоков**, В.К. Зафираки, Е.Д. Космачева // Кардиологический вестник. 2015. Т. XI. № 3. С. 82-87.

7. Намитоков, А.М. Эндоваскулярное лечение острого коронарного синдрома у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / **А.М. Намитоков**, В.К. Зафираки, Е.Д. Космачева // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. Т. 19. № 1. С. 95-100.

8. Зафираки, В.К. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза после чрескожных коронарных вмешательств при ишемической болезни сердца / В.К. Зафираки, К.В. Скалецкий, **А.М. Намитоков**, Е.Д. Космачева, Л.В. Шульженко, А.А. Омаров, Д.М.О. Рамазанов // Кардиология. 2015. № 10. С. 41-45.

9. Зафираки, В.К. Изменение клинической картины острого коронарного синдрома при хронической обструктивной болезни легких / В.К. Зафираки, К.В. Скалецкий, **А.М. Намитоков**, Е.Д. Космачева, Л.В. Шульженко, А.А. Омаров, Д.М.О. Рамазанов // Кардиология. 2016. № 5. С. 26-32.

10. Зафираки, В.К. Аритмии сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких при остром коронарном синдроме / В.К. Зафираки, **А.М. Намитоков**, Е.Д. Космачева // Сборник тезисов 4-го международного образовательного форума «Российские дни сердца». Санкт-Петербург, 21-23 апреля 2016, стр. 34.

11. Зафираки, В.К. Клинические варианты дебюта острого коронарного синдрома у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / В.К. Зафираки, **А.М. Намиток**ов, Е.Д. Космачева // Сборник тезисов 4-го международного образовательного форума «Российские дни сердца». Санкт-Петербург, 21-23 апреля 2016, стр. 34

12. Зафираки, В.К. Хроническая обструктивная болезнь легких увеличивает время до проведения экстренного чрескожного коронарного вмешательства при остром коронарном синдроме / В.К. Зафираки, **А.М. Намиток**ов, Е.Д. Космачева // Сборник тезисов 4-го международного образовательного форума «Российские дни сердца». Санкт-Петербург, 21-23 апреля 2016, стр. 34

13. Зафираки, В.К. Отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств у больных, имеющих фенотип ХОБЛ с частыми обострениями / В.К. Зафираки, К.В. Скалецкий, **А.М. Намиток**ов, Е.Д. Космачева // Сборник тезисов XII международного конгресса «Кардиостим». Санкт-Петербург, 18-20 февраля 2016, стр. 207

14. Зафираки, В.К. Результаты САТ-теста у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца связаны с неблагоприятны прогнозом после чрескожных коронарных вмешательств / В.К. Зафираки, К.В. Скалецкий, **А.М. Намиток**ов, Е.Д. Космачева // Сборник тезисов XII международного конгресса «Кардиостим». Санкт-Петербург, 18-20 февраля 2016, стр. 207

15. Namitokov A.M. Coronary atherosclerosis in patients with frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbations / A.M. Namitokov, V.K. Zafiraki, K.V. Skaletskyi, E.D. Kosmacheva // Сборник тезисов международного симпозиума по атеросклерозу «Anitchkow Days». St. Petersburg Russia, 2-4 Jun 2016, p. 289