

## ПОВТОРНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

В.К. Зафираки<sup>1</sup>, Е.Д. Космачева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, РФ

<sup>2</sup>ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского»

МЗ Краснодарского края, Краснодар, РФ

*Цель исследования.* Оценить частоту повторной реваскуляризации миокарда (РМ) в отдаленном периоде после выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) по поводу стабильной стенокардии напряжения у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от ряда клинических и инструментальных характеристик ХОБЛ.

*Материал и методы.* В проспективное наблюдательное исследование включены 135 больных ХОБЛ, которым было выполнено ЧКВ по поводу стабильной стенокардии напряжения. Определяли степень тяжести ХОБЛ, легочную гиперинфляцию (ЛГИ), анамнез частых обострений ХОБЛ, С-реактивный белок (СРБ) плазмы крови. В качестве исхода регистрировали плановую повторную РМ миокарда по поводу рецидива стенокардии напряжения.

*Результаты.* Повторная плановая РМ была выполнена у 31 больного из 135 (23%). Ни один из показателей функции внешнего дыхания не обнаружил связи с повторной РМ в отдаленном периоде. Относительный риск повторной РМ для пациентов с частыми обострениями ХОБЛ составил 2,1 (95%-ный доверительный интервал 1,1-3,9). Необходимость в проведении плановой повторной РМ возникала раньше у больных ХОБЛ с частыми обострениями (метод Каплана-Майера,  $p=0,016$ ). В модель пропорциональных рисков Кокса из числа переменных, характеризующих ХОБЛ, вошли анамнез частых обострений ХОБЛ ( $p=0,05$ ) и концентрация СРБ ( $p=0,08$ ).

*Выводы.* У больных с сочетанием хронической ИБС и ХОБЛ в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ факторами риска повторной плановой РМ являются такие не сердечно-сосудистые факторы, как анамнез частых обострений ХОБЛ и концентрация С-реактивного белка в крови.

Показатели функции внешнего дыхания не имеют связи с риском повторной РМ в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, чрескожные коронарные вмешательства, повторная реваскуляризация

## REPEAT MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN LONG-TERM PERIOD AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND STABLE ANGINA PECTORIS

V.K. Zafiraki, E.D. Kosmacheva

*Objective.* To assess the effect of some characteristics of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in patients after elective percutaneous coronary intervention (PCI) on repeat myocardial revascularization frequency in long-term period (up to 3 year).

*Materials and methods.* 135 patients with COPD, who suffered stable ischemic heart disease and were underwent PCI, were included in prospective observational study. Follow-up duration was up to

3 year. Evaluation included comparing the frequency of elective repeat revascularization in regards to frequent COPD exacerbations, COPD severity, lung function and C-reactive protein (CRP) plasma level. Comparing Kaplan-Mayer curves and Cox regression analysis were also applied.

*Results.* Elective repeat myocardial revascularization frequency was 23% and 2,1 times higher among the patients who had frequent COPD exacerbations history (95% CI 1,1-3,9). The difference between Kaplan-Mayers curves was also detected as statistically significant ( $p=0,016$ ). None of the pulmonary function characteristics had relations with elective repeat revascularization frequency increase. Frequent COPD exacerbations history and CRP plasma level were included in Cox regression model as non-cardiovascular variables ( $p=0,05$  and  $0,08$  respectively).

*Conclusions.* Frequent COPD exacerbations history and increased CRP plasma level are independent non-cardiovascular variables related to increased risk of elective repeat myocardial revascularization. None of the pulmonary function characteristics had relations with elective repeat revascularization frequency increase.

*Key words:* chronic obstructive pulmonary disease, elective percutaneous coronary intervention, repeat myocardial revascularization.

Известно, что результаты реваскуляризации миокарда (РМ) – как непосредственные, так и отдаленные, зависят не только от технологических аспектов выполняемого вмешательства, но и от наличия сопутствующих соматических заболеваний и их клинических особенностей. Многочисленные исследования были выполнены с целью оценить влияние сахарного диабета и хронической болезни почек на результаты РМ. Это нашло отражение в рекомендациях по РМ Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов. Однако для больных с сопутствующей ХОБЛ степень неопределенности в отношении принципов выбора оптимального метода РМ, а также ее результатов, гораздо выше – прежде всего, в силу значительно меньшего количества посвященных этим вопросам клинических исследований и их не столь однозначных результатов. В особенности это относится к ЧКВ: отдаленные исходы коронарной ангиопластики, в том числе плановой, у больных ХОБЛ известны преимущественно на основании ретроспективных исследований и данных регистров с идентификацией диагноза ХОБЛ в основном по анамнестическим данным [1, 2]. В исследованиях, посвященных результатам ЧКВ, более детальные характеристики ХОБЛ в аспекте их связи с сердечно-сосудистыми исходами приводятся лишь в отдельных работах. В связи с этим, целью нашего исследования была оценка частоты повторной РМ в отдаленном (до 3 лет) периоде после выполнения ЧКВ по поводу хронических форм ИБС у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести ХОБЛ, анамнеза частых обострений ХОБЛ, ЛГИ и активности процесса системного воспаления.

**Материалы и методы.** В проспективное наблюдательное исследование было включено 135 больных ХОБЛ, последовательно отобранных из числа 605 больных с диагнозом «стабильная стенокардия напряжения», соответствующих критериям включения и исключения, в отношении которых консилиум специалистов Центра грудной хирургии г. Краснодара принял решение о выполнении планового ЧКВ со стентированием. Всем больным до проведения ЧКВ выполняли спирографию, а при выявлении бронхиальной обструкции – бронходилатационный тест (400 мкг салбутамола). Всем больным была выполнена бодиплетизмография с определением общей емкости легких (ОЕЛ), жизненной емкости легких (ЖЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ), функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ), емкости вдоха (Евд). В случаях, когда значение ФОЕ превышало 120% от должной величины, констатировали наличие легочной гиперинфляции (ЛГИ). При сборе анамнеза определяли частоту обострений ХОБЛ в течение предшествующего года. В случаях, когда имелись два и более обострений в течение года, таких больных считали имеющими частые обострения.

Критерии включения: возраст  $\geq 40$  лет; курение на момент поступления, либо прекращение курения не более чем за 1 год до момента госпитализации; анамнез курения  $\geq 10$  пачка-лет; клинический диагноз «стабильная стенокардия напряжения», подтвержденный результатами нагрузочного тестирования; выполнение в период пребывания в клинике ЧКВ со стентированием по поводу стабильной стенокардии напряжения; информированное согласие, подписанное пациентом.

Критерии исключения: клапанные пороки сердца при наличии показаний к хирургической коррекции; аортокоронарное шунтирование (АКШ), либо ЧКВ в анамнезе; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35%; скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, менее 30 мл/мин/м<sup>2</sup>; бронхиальная астма и другие заболевания легких; системные заболевания соединительной ткани; злокачественные новообразования; торакотомия с резекцией легкого в анамнезе;

Максимальная длительность наблюдения составляла 36 мес., медиана – 20 мес. Регистрировали все случаи повторной плановой реваскуляризации миокарда (ЧКВ либо АКШ), выполненной за время наблюдения. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Среднее количество стентов в расчете на одного больного составило 1,4. Стенты с лекарственным покрытием были установлены у 26,7% больных. Всем пациентам при выписке была назначена терапия статинами, антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел), ингибиторами ангиотензинпревращающего мента (АПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II), по показаниям – β-адреноблокаторами.

Статистический анализ выполнен с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Переменные представлены в виде медианы Me и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. В случаях сравнения двух независимых групп использовали непараметрический критерий

Манна-Уитни, для сравнения долей – критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. С целью оценки времени до наступления регистрируемых исходов использовали метод Каплана-Майера. Кривые сравнивали с помощью критерия Кокса. Для оценки вклада ряда переменных, характеризующих ХОБЛ, в суммарный риск неблагоприятного исхода использовали регрессию Кокса с пошаговым включением переменных с уровнем значимости  $p < 0,1$ . Различия и связи считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Исходная клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Полученные методом бодиплетизмографии значения легочных объемов и емкостей в процентах от должных величин, определенных в зависимости от пола, возраста и роста, отражены в таблице 2. Определяли возможную связь между такими характеристиками ХОБЛ, как ее тяжесть, анамнез частых обострений ХОБЛ, ЛГИ, а также уровень СРБ в плазме крови с одной стороны, и частотой выполнения повторных плановых РМ – с другой.

Повторная плановая РМ была выполнена у 31 больного из 135 (23%): 24 ЧКВ и 9 АКШ, причем 2 больных перенесли более одной повторной процедуры РМ. Распределение частоты повторных плановых РМ в зависимости от степени тяжести ХОБЛ, определяемой по значению объема формированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), представлено на рисунке 1. Не было обнаружено статистически значимых различий между пациентами с разной степенью тяжести ХОБЛ по частоте выполненной повторной

Таблица 1

### Клиническая характеристика больных ИБС в сочетании с ХОБЛ

Показатель		n=135
Пол, м:ж		129:6
Возраст, годы		61 [56; 65]
ИМ в анамнезе, n (%)		76 (56,3)
Артериальная гипертензия, n (%)		98 (72,6)
Сахарный диабет, n (%)		22 (16,3)
СКФ СКД-ЕРІ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)		30 (22,2)
Общий холестерин, ммоль/л		4,9 [4,0; 6,1]
СРБ, мг/л		2,26 [1,35; 3,28]
Степень тяжести ХОБЛ, n (%)	легкая	60 (44,4)
	средняя	37 (27,4)
	тяжелая	26 (19,3)
	крайне тяжелая	12 (8,9)

Примечание : ИМ – инфаркт миокарда; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

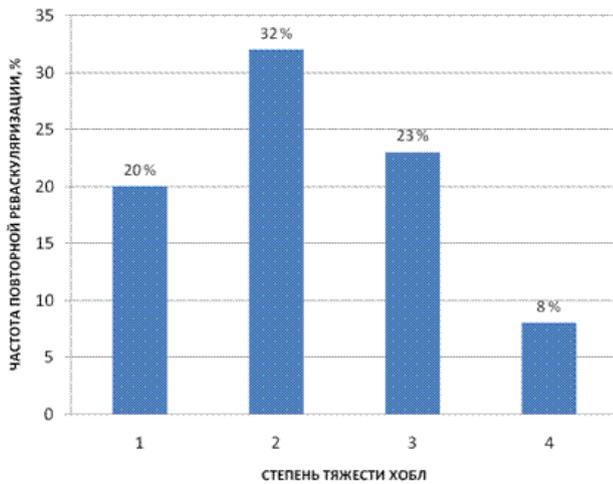


Рис. 1. Относительная частота повторной плановой реваскуляризации миокарда в зависимости от степени тяжести ХОБЛ ( $p=0,28$ ).

РМ ( $p=0,28$ ) – однако обращает внимание низкая частота повторной РМ у больных с наиболее тяжелой ХОБЛ. Можно полагать, что уровень статистической значимости мог не быть достигнут, в основном, в силу сравнительно небольшого количества пациентов с данным исходом ( $n=31$ ), а также из-за распределения этих немногочисленных пациентов по четырем группам сравнения в соответствии с четырьмя степенями тяжести ХОБЛ.

Ни один из показателей функции внешнего дыхания не обнаружил связи с повторной РМ (табл. 3). В то же время, наличие в анамнезе частых обострений ХОБЛ имело связь с повторной РМ, выполненной у 11 из 28 (39%) больных с частыми обострениями ХОБЛ в анамнезе и у 20 из 107 (19%) больных без таковых ( $p=0,04$ ). Относительный риск повторной РМ для пациентов с частыми обострениями ХОБЛ составил 2,1 (95%-ный доверительный интервал 1,1-3,9). Причем необходимость в проведении плановой повторной РМ возникала у больных ХОБЛ

Таблица 2

**Статические легочные объемы и емкости в процентах от должных величин у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС**

Показатель (%)	n=135
ОЕЛ	102 [98; 107]
ЖЕЛ	90 [80; 103]
ООЛ	123 [101; 152]
Евд	92 [77; 105]
ФОЕ	115 [101; 130]
(ООЛ/ОЕЛ)*100%	42,7 [35,3; 53,0]

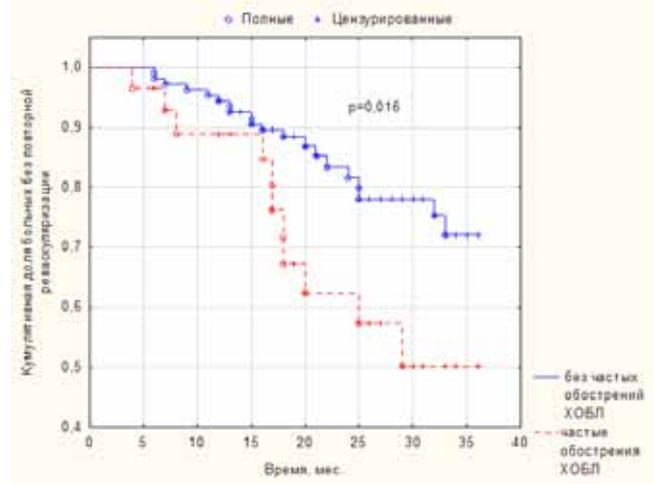


Рис. 2. Время до наступления повторной реваскуляризации миокарда в зависимости от наличия частых обострений ХОБЛ в анамнезе ( $p=0,016$ ).

с частыми обострениями раньше, чем в контроле, что отражают кривые Каплана-Майера ( $p=0,016$ , рис. 2).

Кроме того, обнаружена связь между повторной РМ и уровнем СРБ в крови (2,93 [1,82; 3,97] мг/л у больных с наступлением регистрируемого исхода и 2,16 [1,21; 3,02] – без наступления исхода,  $p=0,005$ ), что может объяснять неблагоприятную роль обострений ХОБЛ в развитии сердечно-сосудистых исходов, реализуемую через активацию системного воспаления. Роль системного воспаления в прогрессировании атеросклероза продемонстрирована во многих исследованиях [3, 4]. Однако вклад обострений ХОБЛ в прогрессирование поражения коронарных артерий, вероятно, нельзя свести лишь к эскалации системного воспаления. Обострение ХОБЛ может также сопровождаться усугублением гипоксии, усилением оксидативного стресса и перекисного окисления липопротеинов крови [5, 6].

При пошаговом включении переменных, характеризующих ХОБЛ (ОФВ1, статические легочные объемы и емкости, ЛГИ, частые обострения в анамнезе, уровень СРБ) в модель пропорциональных рисков Кокса, в нее вошли лишь частые обострения ХОБЛ и концентрация СРБ, что говорит об относительно независимом вкладе этих переменных в развитие неблагоприятных исходов. Результаты представлены в таблице 4.

Таким образом, ни степень тяжести ХОБЛ, ни ЛГИ не имели связи с риском повторной РМ. В качестве возможного объяснения можно выдвинуть предположение, что одышка, часто

Таблица 3

**Исходные показатели функции внешнего дыхания в зависимости от наступления неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода (повторная плановая реваскуляризация миокарда)**

Показатель	Исход наступил (n=31)	Без наступления исхода (n=104)	p
ОЕЛ	104 [98; 109]	102 [98; 107]	0,29
ЖЕЛ	88 [82; 104]	91 [79; 103]	0,75
ООЛ	121 [100; 148]	126 [102; 158]	0,82
Евд	88 [77; 103]	92 [76; 105]	0,83
ФОЕ	116 [106; 130]	115 [101; 130]	0,69
(ООЛ/ОЕЛ)*100%	43,5 [34,8; 54,4]	42,5 [35,7; 52,7]	0,90
ОФВ1	66 [50; 86]	74,5 [46; 91]	0,65

Таблица 4

**Результаты регрессионного анализа Кокса**

	$\beta$	Станд. ошибка	Статистика Вальда	p	Относит. риск
Частые обострения ХОБЛ	0,31	0,16	3,84	0,05	1,36
СРБ	0,22	0,12	3,07	0,08	1,25

выходящая на первый план среди всех жалоб у больных тяжелой ХОБЛ, а также при выраженной ЛГИ у больного ХОБЛ могут маскировать рецидив стенокардии напряжения. К тому же, диагноз ХОБЛ, если он был установлен ранее, может снижать настороженность врача по отношению к рецидиву проявлений стабильной ишемической болезни сердца. В то же время, частые обострения ХОБЛ могут ускорять прогрессирование коронарного атеросклероза, в значительной степени (но не только) благодаря активации системного воспаления.

**Литература:**

1. Enriquez J.R., Parikh S.V., Selzer F. et al. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute dynamic registry. *Chest*. 2011. Vol. 140, N 3. P. 604-610. doi: 10.1378/chest.10-2644
2. Konecny T., Somers K., Orban M. et al. Interactions between COPD and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Chest*. 2010. Vol. 138, N 3. P. 621-627. doi: 10.1378/chest.10-0300.
3. Pant S., Deshmukh A., Gurumurthy G.S. et al. Inflammation and atherosclerosis – revisited. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014. Vol. 19, N 2. P. 170-178. doi: 10.1177/1074248413504994.

**Выводы.** У больных с сочетанием хронической ИБС и ХОБЛ в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ факторами риска повторной плановой РМ являются такие некардиальные показатели, как анамнез частых обострений ХОБЛ и концентрация С-реактивного белка в плазме крови.

Показатели функции внешнего дыхания, измеряемые с помощью спирографии и бодиплетизмографии, не имеют связи с риском повторной РМ в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ.

4. van Diepen J.A., Berbée J.F., Havekes L.M. et al. Interactions between inflammation and lipid metabolism: relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013. Vol. 228, N 2. P. 306-315. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.028.
5. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010. Vol. 137, N 5. P. 1091-1097. doi: 10.1378/chest.09-2029.
6. Marsch E., Sluimer J.C., Daemen M.J. Hypoxia in atherosclerosis and inflammation. *Curr Opin Lipidol*. 2013. Vol. 24, N 5. P. 393-400. doi: 10.1097/MOL.0b013e32836484a4.

Информация об авторах:

Зафираки Виталий Константинович – врач-кардиолог, к.м.н. доцент ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Седина, 4, 350063. Тел.: 8-952-853-99-54, e-mail: marbach1988@mail.ru

Космачева Елена Дмитриевна – проф., д.м.н., заведующая кафедрой терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.