

Ремоделирование сердца при хронической обструктивной болезни легких с разной степенью легочной гипертензии при применении ингибиторов АПФ

1 – ГОУ ВПО "Нижегородская государственная медицинская академия" Минздрава России: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1;

2 – МЛПУ ГКБ № 5: 603005, Нижний Новгород, ул. Нестерова, 34

A.A.Nekrasov, A.N.Kuznetsov, O.V.Melnichenko, T.I.Kabanova

Heart remodeling in patients with COPD and pulmonary hypertension treated with ACE inhibitors

Summary

The aim of this study was to investigate inhibitory effect of 2-year course of ACE inhibitors on cardiac remodeling in patients with COPD and pulmonary hypertension (PH). The study involved 104 patients aged 35–78 yrs with COPD I to III stage. We performed echocardiography using VIVID 7 scanner at the start of the study and 2 years (24.7 ± 7.14 months) later according to standard recommendations. Commonly, patients with COPD and mild or no PH a baseline demonstrated increase in pulmonary artery pressure (PAP) associated with the right heart remodeling. Further increase and stabilization of PAP could lead to expansion of remodeling to the left heart. RAAS activation was typical at all stages of the process and appears to contribute to worsening of PH and heart remodeling. ACE inhibitors may inhibit heart remodeling both in mild and severe PH.

Key words: COPD, pulmonary hypertension, myocardial remodeling, ACE inhibitors.

Резюме

Целью исследования была оценка антиремоделлирующего действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с разной степенью легочной гипертензии (ЛГ) при 2-летнем наблюдении. В динамике были обследованы 104 пациента в возрасте 35–78 лет с ХОБЛ I–III степени тяжести. Всем исходно и в среднем через 2 года ($24,7 \pm 7,14$ мес.) вне обострения проводилась эхокардиография на аппарате *Vivid 7* по стандартной методике. У больных ХОБЛ без ЛГ в динамике происходит нарастание ЛГ, сопряженное с ремоделированием правых отделов сердца. В дальнейшем, по мере увеличения и стабилизации ЛГ, процессы ремоделирования сердца начинают активно захватывать и левые отделы. На всех этапах компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы активно участвуют в прогрессировании ЛГ и сердечно-сосудистом ремоделировании. Применение иАПФ оказывает сдерживающее влияние на ремоделирование сердца как при минимальной, так и при выраженной ЛГ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, ремоделирование, ингибиторы АПФ.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – широко распространенная патология, на прогрессирование которой влияют ремоделирование миокарда, развитие сердечной недостаточности (СН) и частые ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1, 2]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и СН относятся к главным, но часто не распознаваемым причинам летальности среди пациентов с ХОБЛ, при этом риск смерти от ССЗ при ХОБЛ повышен в 2–3 раза [3–5].

Поражение сердца при ХОБЛ связывают с легочной гипертензией (ЛГ), возникающей в результате альвеолярной гипоксии, рефлекторной вазоконстрикции и повреждения эндотелия в легочной артерии (ЛА) [6, 7]. С другой стороны, ЛГ не является единственной причиной ремоделирования, что подтверждается относительно небольшим повышением среднего давления в ЛА (СрДЛА) [8], возможностью развития легочного сердца (ЛС) без ЛГ [9] и сомнительным антиремоделлирующим эффектом терапии, направленной на снижение СрДЛА [10].

Имеются данные об эффективности длительной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой сис-

темы (РААС) у больных с ЛС [11–15], что свидетельствует об активном участии этого универсального механизма в ремоделировании миокарда.

Однако до сих пор блокаторы РААС назначаются неоправданно редко, иногда только при ХОБЛ с уже развившейся СН или сопутствующей артериальной гипертензией (АГ). Требуется уточнения, для каких категорий больных и на каких стадиях ХОБЛ применение этих препаратов будет оптимальным. К тому же только в немногих работах оценивалась связь между полученным антиремоделлирующим эффектом и степенью исходной ЛГ.

Целью исследования была оценка антиремоделлирующего действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) при ХОБЛ с различной степенью ЛГ в течение 2 лет.

Материалы и методы

Были обследованы в динамике 104 пациента с ХОБЛ I–III степени тяжести в возрасте 35–78 лет (средний возраст – $61,2 \pm 9,2$ года). Среди больных было 56 мужчин (53,8 %) и 48 женщин (46,2 %). Средний

показатель тяжести ХОБЛ составил $2,50 \pm 0,85$. В исследование не включали пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (за исключением мягкой АГ), почечной и печеночной недостаточностью, сахарным диабетом, другой тяжелой соматической патологией.

У всех больных исходно и в среднем через 2 года ($24,7 \pm 7,14$ мес.), вне периода обострения, проводили эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате *Vivid 7* (*GE Healthcare*, США) по стандартным рекомендациям. Определяли размеры левого предсердия (ЛП), передне-задний размер правого желудочка (ПЖ), массу миокарда левого желудочка (ЛЖ) по формуле *R. Devereux* и рассчитывали соответствующие индексы: индекс левого предсердия (ИЛП), индекс правого желудочка (ИПЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ). Оценивали фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и толщину передней стенки ПЖ (ТПС ПЖ). СрДЛА в мм рт. ст. рассчитывали по методу *A. Kitabatake*. Кроме того, у 63 пациентов исследовали исходный уровень альдостерона и активность ренина в крови радиоиммунологическим методом.

При анализе данных сначала сопоставили клинические характеристики лиц, лечившихся с применением иАПФ (1-я группа, $n = 40$) или без них (2-я группа, $n = 64$), что позволило еще раз уточнить, каким категориям пациентов с ХОБЛ чаще назначают блокаторы РААС в медицинской практике. Использовали следующие иАПФ: эналаприл (20 пациентов — 50 %), рамиприл (9 больных — 22,5 %), периндоприл (7 человек — 17,5 %) и лизиноприл (4 пациента — 10 %). В остальном лечение в 1-й и 2-й группе было сходным: длительную бронхолитическую терапию получали 28 (70 %) и 42 (65,6 %) больных соответственно ($p = 0,67$), в т. ч. β_2 -агонисты длительного действия — 10 (25 %) и 14 (21,8 %) человек ($p = 0,81$), ингаляционные глюкокортикостероиды — 22 (55 %) и 28 (43,8 %) больных ($p = 0,32$), антагонисты кальция — 17 (42,5 %) и 18 (28,1 %) пациентов соответственно ($p = 0,14$).

Далее оценивали, как протекает ремоделирование в обеих группах в зависимости от степени ЛГ. Для этого каждую группу дополнительно разделили на 2 подгруппы: А — без или с умеренной ЛГ, Б — с выраженной ЛГ. Пороговым значением для выраженной ЛГ считали исходный уровень СрДЛА > 30 мм рт. ст. В подгруппах внутри каждой группы сопоставили исходные ЭхоКГ данные и их динамику.

Подгруппы 1А ($n = 24$) и 1Б ($n = 16$) не отличались по возрасту и полу (соответственно $64,00 \pm 5,19$ и $64,50 \pm 3,83$ года; $p = 0,72$), в них было соответственно 10 (41,7 %) и 6 (37,5 %) мужчин ($p = 0,80$). Подгруппы 2А ($n = 34$) и 2Б ($n = 30$) были также сопоставимы по полу и возрасту ($59,0 \pm 11,9$ и $60,10 \pm 7,88$ года соответственно; $p = 0,67$), в каждой из них было по 20 мужчин (58,8 и 66,7 %; $p = 0,59$).

На заключительном этапе для уточнения связи между активацией РААС и темпами ремоделирования оценивали корреляцию между исходной активностью ренина и альдостероном, с одной стороны, и приростом показателей ЭхоКГ за время наблюдения — с другой.

Данные представлены как $M \pm SD$. Для сравнения качественных показателей применяли точный критерий Фишера, количественных показателей в 2 группах — критерий Манна–Уитни, количественных показателей внутри группы в динамике — критерий Вилкоксона, при корреляционном анализе — критерий Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сопоставлении клинических данных в 1-й и 2-й группе было установлено следующее: иАПФ назначали более пожилым больным ($64,10 \pm 4,68$ и $59,50 \pm 10,73$ года; $p = 0,002$), чаще женщинам (24 (60 %) и 24 (37,5 %) больных; $p = 0,026$) и, как правило, с сопутствующей мягкой АГ (32 (80 %) и 18 (28,1 %) пациентов; $p = 0,0001$). При этом тяжесть собственно ХОБЛ на факт назначения иАПФ влияла слабо и даже была незначимо меньше в группе лечения ($2,4 \pm 0,81$ и $2,6 \pm 0,86$; $p = 0,12$). По-видимому, чаще всего поводом к назначению иАПФ становятся сопутствующие ССЗ, особенно АГ и, вероятно, СН (свойственная более пожилому контингенту).

Результаты корреляционного анализа в значительной степени согласовались с имеющимися данными литературы и указывали на связь активности РААС с темпами ремоделирования. Для всех обследованных были характерны несильные, но статистически значимые взаимосвязи между исходной активностью ренина, с одной стороны, и негативной динамикой ЭхоКГ — с другой. Так, активность ренина напрямую коррелировала с приростом конечного диастолического размера ЛЖ ($R = 0,45$; $p = 0,041$), диаметра правого предсердия ($R = 0,31$; $p = 0,048$) и ПЖ ($R = 0,36$; $p = 0,046$) в 4-камерной позиции. Полученные данные косвенно свидетельствуют о патогенетической обоснованности и потенциальной пользе блокады РААС при ХОБЛ.

Далее была проанализирована динамика ремоделирования отдельно для пациентов 1-й и 2-й групп. ЭхоКГ-характеристика больных с различными степенями исходной ЛГ, не получавших иАПФ, представлена в табл. 1. Как видно, у пациентов без ЛГ за время наблюдения произошел выраженный "скачок" СрДЛА, которое возросло в среднем на 43,8 % ($p = 0,000003$), в силу чего различия между подгруппами 2А и 2Б существенно сгладились, хотя и остались статистически значимыми ($p = 0,027$). Параллельно происходило активное ремоделирование правых отделов с увеличением как размеров, так и толщины стенок ПЖ. При исходно высокой ЛГ структурно-функциональная перестройка миокарда была не менее агрессивной, но больше касалась левых отделов, в частности проявляясь значимым нарастанием массы и снижением сократимости ЛЖ. При этом сохранялись недостоверные тенденции к увеличению размера и толщины ПЖ, а СрДЛА даже незначительно снизилось ($p = 0,23$).

Известно, что ЛГ при ХОБЛ приводит к ремоделированию ЛА с пролиферацией малодифференци-

Таблица 1
Динамика ЭхоКГ-показателей у больных ХОБЛ, не получавших иАПФ, при различном исходном уровне ЛГ (подгруппы 2А и 2Б)

Показатель	Подгруппа 2А, n = 34	Подгруппа 2Б, n = 30	p ₁₋₂
ФВ ЛЖ			
исходно	60,80 ± 5,68	54,20 ± 8,28	0,001
в динамике	61,10 ± 18,09	47,00 ± 10,95	0,0007
R _{дин.}	0,30	0,018	
ИЛП			
исходно	2,00 ± 0,22	2,10 ± 0,26	0,010
в динамике	2,00 ± 0,15	2,20 ± 0,86	0,011
R _{дин.}	0,94	0,26	
ИММ ЛЖ			
исходно	99,30 ± 29,59	127,20 ± 35,72	0,001
в динамике	101,70 ± 21,88	139,60 ± 36,17	0,00004
R _{дин.}	0,38	0,019	
ИПЖ			
исходно	1,700 ± 0,204	1,740 ± 0,167	0,22
в динамике	1,810 ± 0,236	1,790 ± 0,228	0,85
R _{дин.}	0,0002	0,11	
ТПС ПЖ			
исходно	5,5 ± 1,0	6,10 ± 1,56	0,059
в динамике	5,70 ± 0,94	6,20 ± 1,72	0,35
R _{дин.}	0,040	0,88	
СрДЛА, мм рт. ст.			
исходно	22,40 ± 7,77	39,20 ± 4,11	0,0000
в динамике	32,20 ± 11,83	36,70 ± 7,61	0,027
R _{дин.}	0,00003	0,23	

Примечание: p₁₋₂ – достоверность различий между показателями подгрупп;
R_{дин.} – достоверность различий между исходной величиной показателя и его значением в динамике.

рованных гладкомышечных клеток, накоплением эластических и коллагеновых волокон. Не исключено, что именно эти процессы способствовали росту давления в ЛА у лиц без ЛГ и его стабилизации на определенном достигнутом уровне в подгруппе с ЛГ. В обоих случаях возможно и активное участие РААС, ведущее к перестройке как ЛА, так и камер сердца.

Данные о динамике ремоделирования у больных, принимавших иАПФ и имевших различную степень исходной ЛГ, представлены в табл. 2. Анализ подгруппы без ЛГ показывает, что уровень СрДЛА также нарастал, как и в группе не лечившихся иАПФ, однако величина прироста была значительно меньшей (на 27,3 %). Кроме того, в этой подгруппе такие структурно-функциональные показатели сердца, как ФВ ЛЖ и ИЛП, статистически значимо не изменились; имелась лишь тенденция к незначительному нарастанию ИММ, ИПЖ и ТПС ПЖ.

В подгруппе больных с ЛГ уровень СрДЛА в процессе наблюдения не изменялся, как и в соответствующей подгруппе больных, не принимавших иАПФ. Однако прием иАПФ, возможно, сыграл положительную сдерживающую роль в ремоделировании сердца: в этой подгруппе имелась статистически недостоверная тенденция к росту ИММ, не наблюдалось снижения сократительной функции ЛЖ, регистрировалась тенденция к снижению ИЛП. Кроме

того, у этих больных статистически значимо уменьшалась гипертрофия правых отделов сердца в виде снижения ТПС ПЖ на 9,7 % (p = 0,023).

При корреляционном анализе в группе без иАПФ были выявлены прямые связи между активностью ренина и приростом индекса конечного систолического размера ЛЖ (R = 0,36; p = 0,033), а также между содержанием альдостерона и приростом показателя миокардиального стресса ЛЖ (R = 0,37; p = 0,022), которые отсутствовали в группе с иАПФ. Полученные данные косвенно подтверждают эффективность подавления активности РААС при применении иАПФ в сдерживании процессов сердечно-сосудистого ремоделирования.

Можно отметить, что у больных ХОБЛ без незначительной ЛГ или с ее наличием происходит нарастание давления в ЛА, сопряженное с ремоделированием в первую очередь правых отделов сердца. В дальнейшем по мере увеличения ЛГ ее уровень становится менее динамичным, а процессы ремоделирования сердца начинают активно захватывать левые отделы. В итоге прослеживаются этапы формирования ЛГ: она возникает, нарастает и стабилизируется на определенном уровне, что на каждом этапе сочетается с характерными структурно-функциональными изменениями сердца. Можно предположить, что

Таблица 2
Динамика ЭхоКГ-показателей у больных ХОБЛ, получавших иАПФ, при различном исходном уровне ЛГ (подгруппы 1А и 1Б)

Показатель	Подгруппа 2А, n = 24	Подгруппа 2Б, n = 16	p ₁₋₂
ФВ ЛЖ			
исходно	59,00 ± 5,22	55,00 ± 5,82	0,047
в динамике	59,50 ± 4,79	56,10 ± 10,07	0,61
R _{дин.}	0,92	0,56	
ИЛП			
исходно	2,10 ± 0,27	2,30 ± 0,26	0,029
в динамике	2,10 ± 0,23	2,10 ± 0,86	0,19
R _{дин.}	0,58	0,87	
ИММ ЛЖ			
исходно	130,30 ± 20,32	150,90 ± 29,73	0,019
в динамике	137,40 ± 33,76	158,30 ± 36,03	0,040
R _{дин.}	0,10	0,23	
ИПЖ			
исходно	1,680 ± 0,181	1,910 ± 0,336	0,12
в динамике	1,720 ± 0,218	1,900 ± 0,216	0,036
R _{дин.}	0,076	0,77	
ТПС ПЖ			
исходно	5,80 ± 0,72	7,20 ± 1,57	0,0015
в динамике	6,10 ± 1,14	6,50 ± 1,28	0,35
R _{дин.}	0,12	0,023	
СрДЛА			
исходно	21,90 ± 6,66	37,10 ± 2,86	0,0000
в динамике	27,90 ± 9,72	36,60 ± 11,36	0,011
R _{дин.}	0,012	0,71	

Примечание: p₁₋₂ – достоверность различий между показателями подгрупп;
R_{дин.} – достоверность различий между исходной величиной показателя и его значением в динамике.

одним из механизмов повышения давления в ЛА и ремоделирования всех камер сердца является активация РААС. Это подтверждают полученные положительные результаты применения иАПФ на всех этапах становления ЛГ у больных ХОБЛ, свидетельствующие о сдерживающем влиянии такой терапии на прогрессирование как ЛГ, так и сердечно-сосудистого ремоделирования.

Заключение

1. У больных ХОБЛ без ЛГ в динамике происходит ее формирование, сопряженное с ремоделированием правых отделов сердца. В дальнейшем по мере увеличения и стабилизации ЛГ процессы ремоделирования сердца начинают активно захватывать и левые отделы.
2. На всех этапах компоненты РААС активно участвуют в прогрессировании ЛГ и сердечно-сосудистом ремоделировании.
3. Применение иАПФ оказывает сдерживающее влияние на ремоделирование как при слабой, так и при выраженной ЛГ.

Литература

1. Кароли Н.А., Ребров А.П. Прединдикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ. Пульмонология 2007; 3: 77–80.
2. Кароли Н.А., Орлова Е.Е., Маркова А.В. и др. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких. Тер. арх. 2008; 3: 20–23.
3. Rutten F.H., Moons K.G., Cramer M.J. et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross-sectional diagnostic study. Br. Med. J. 2005; 331: 1379.
4. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest 2005; 128: 2640–2646.
5. Sidney S., Sorel M., Quessenberry C.P.Jr. et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. Chest 2005; 128: 2068–2075.
6. Батыралиев Т.А., Махмутаходжаев С.А., Патарая С.А. и др. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть IV. Хронические заболевания легких. Кардиология 2006; 3: 77–88.
7. Авдеев С.Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2009; 1: 90–99.
8. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1981; 36: 752–758.
9. Преображенский Д.В., Талызина И.В., Сидоренко Б.А. Правожелудочковая сердечная недостаточность у больных с хронической обструктивной болезнью легких: частота и клинико-инструментальные особенности. Кардиология 2009; 7–8: 42–45.
10. Wiedemann H.P., Matthay R.A. Cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: circulatory pathophysiology and management. Clin. Chest Med. 1990; 11: 523–539.
11. Арутюнов Г.П., Корсунская М.И., Чернявская Т.К. и др. Клиническая эффективность и безопасность длительной комбинированной блокады действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с хроническими обструктивными болезнями легких. Тер. арх. 2000; 10: 52–56.
12. Струтынский А.В., Сивцева А.И., Бакаев Р.Г. Эффективность длительной терапии фенспиридом и ингибитором АПФ периндоприлом больных ХОБЛ и ХЛС. Врач 2007; 8: 56–61.
13. Бакаев Р.Г., Струтынский А.В., Сивцева А.И., Воронина М.А. Эффективность длительной терапии бронхолитиками, фенспиридом и иАПФ периндоприлом больных ХОБЛ и ХЛС. Кардиоваск. тер. и профилактик., 2010; 5: 66–73.
14. Staszewsky L., Wong M., Masson S. et al. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial. Card Fail. 2007; 13 (10): 797–804.
15. Чесникова А.И. Концептуальный подход к пониманию патогенеза и лечения сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-н/Д; 2005.

Информация об авторах

Некрасов Алексей Анатольевич – к. м. н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии лечебного факультета НижГМА; тел.: 8-902-304-75-05; e-mail: anekrassov@mail.ru
Кузнецов Александр Николаевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии лечебного факультета НижГМА; тел.: (8314) 38-98-47; e-mail: kuznecov.45@inbox.ru
Мельниченко Олеся Владимировна – к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии лечебного факультета НижГМА; тел.: (8314) 38-98-47; e-mail: olmel@hotmail.ru
Кабанова Татьяна Ивановна – зав. терапевтическим отделением МЛПУ ГКБ № 5; e-mail: olmel@hotmail.ru

Поступила 21.02.11

© Коллектив авторов, 2011

УДК 616.24-036.12-06:616.12-092