

Состояние липидного спектра и гемостаза у больных ХОБЛ с инфарктом миокарда

Мурсалова А.И., Мамедов Дж.Т.

Азербайджанский медицинский университет, Кафедра пропедевтики внутренних болезней II

Актуальность проблемы

В настоящее время хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистые заболевания являются одними из самых распространенных болезней в мире. Эти нозологические формы часто сочетаются, что в первую очередь объясняется наличием общих факторов риска (табакокурение, влияние окружающей среды, алкоголизм). В сочетании они составляют около 62 % в структуре заболеваемости больных старших возрастных групп (1). Связь между заболеваниями может быть проиллюстрирована следующими наблюдениями, в основе которых лежат широкомасштабные исследования: около 50% больных ХОБЛ в возрасте старше 50 лет страдают ИБС, гипертонией или сердечной недостаточностью (Reynolds R.J., 1982). В исследовании Behar S. (1992) среди больных острым инфарктом миокарда (ИМ) (5800 пациентов) частота ХОБЛ была приблизительно на 50% выше, чем в общей популяции.

По сводным данным крупных популяционных исследований, риск смерти от сердечно-сосудистых патологий у больных ХОБЛ повышен в 2-3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев (5,7).

Вместе с тем, недостаточно изучены особенности реологии и липидного спектра крови у больных ХОБЛ во время острого ИМ, которые могут служить патогенетическим обоснованием в выборе оптимальных методов лечения.

В связи с вышесказанным, целью данной работы явилось изучение системы гемостаза и липидного спектра у больных ХОБЛ во время острого ИМ.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 61 пациент с ИМ: все больные находились на стационарном лечении в реанимационном отделении НИИ Кардиологии МЗ Азербайджанской Республики им. акад. Дж. Абдуллаева. Больные были подразделены на 2 группы: I группу составили больные с ХОБЛ+ИМ – 46 пациентов в возрасте 41 – 79 лет, из них – 6 женщин (средний возраст 66,3±1,2) и 40 мужчин (средний возраст 58,3±1,5), во II группу вошли больные с ИМ без ХОБЛ – 15 пациентов в возрасте 45 – 72 лет, из них 5 женщин в средней возрасте 61,8±5,7 и 10 мужчин в среднем возрасте 57,5±2,1.

Больные были рандомизированы с учетом данных общеклинического исследования, включающего, помимо оценки анамнеза и данных осмотра, анализ амбулаторных карт, расспрос, электрокардиографию, спирографию.

В контрольную группу вошли 15 практически здоровые лица в возрасте от 40 до 60 лет (5 женщин и 10 мужчин). Исследование проводилось в динамике в первые сутки ИМ и через 2 недели.

Диагноз ИМ ставился на основании клинического обследования, по результатам ЭКГ – и ЭхоКГ исследования (наличие зон гипо-, акинезий и дискинезий), данных клинических лабораторных методов (КФК, ЛДГ, тропонин).

Были выполнены общепринятые клинико-биохимические исследования (липидный спектр и реологические показатели крови), применялись методы функциональной диа-

гностики (электрокардиография и эхокардиография).

Изучали липидный спектр и реологию крови. Биохимические исследования крови проводили утром натощак, после 12-16 часового перерыва в приеме пищи. Кровь из локтевой вены вносили в пробирку, содержащую 0,5 мл 1,34 % раствор оксалата натрия.

Определялись следующие параметры: общий холестерин (ОХС) сыворотки крови, холестерин липопротеидов высокой плотности (α -ЛП), холестерин липопротеидов низкой плотности (β -ЛП), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (пре- β ЛП), триглицериды (ТГ), индекс атерогенности (ИА), фибриноген (Ф), тромбиновое время (ТВ), время рекальцификации плазмы (ВРП), протромбиновый индекс (ПИ), фибринолитическая активность (ФА), индекс агрегации тромбоцитов (ИАТ), индекс дезагрегации тромбоцитов (ИДТ), скорость агрегации тромбоцитов (САТ), общий индекс агрегации тромбоцитов (ОИАТ).

Определение количества ОХС и ТГ сыворотки крови проводили энзиматическим методом с помощью набором реактивов фирмы «Нитан» (Германия) на спектрофотометре SPEROL 221 (Германия), количества α -ХС определяли по методу В.Г.Колб, В.С.Камышников (1982), β -ХС по методу Покровского. Количества пре- β -ХС и ИА рассчитывали математическим способом.

Определение количества фибриногена проводили гравиметрическим методом по Рутбергу. ТВ определялось по времени свертывания плазмы при добавлении раствора тромбина со стандартной активностью. ВРП – определяли по времени образования сгустка фибрина в богатой тромбоцитами плазме при добавлении ионов кальция. ПИ определяли по методу Квика.

В обеих группах пациентам проводилась традиционная терапия ИМ: тромболитическая, антиангинальная (нитраты, антикоагулянты, антиагреганты, статины), обезболивающая, оксигенотерапия.

Мы провели сравнительную оценку состояния показателей гемостаза и липидного спектра у больных с ИМ и в контрольной группе для оценки изучения полученных результатов в динамике после проводимого лечения.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistika 6.0. При анализе материала рассчитывали средние величины (M), их стандартные отклонения (σ). Достоверность различий оценивали на основании t – критерия Стьюдента и показателя достоверности «p». Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Проведенный сравнительный анализ состояния показателей липидного спектра и гемостаза продемонстрировал существенные различия у больных с ИМ и в контрольной группе. Отмечено, что при ИМ у больных наблюдается тенденция к ухудшению состояния липидного спектра и реологии крови.

По данным нашего исследования, нарушения в системе гемостаза, которые могут привести к повышенному риску возникновения тромбозов и тромбоэмболий, обнаруживаются более, чем в 70% случаев. У больных основных групп

сравнения нами были выявлены существенные изменения реологических свойств крови, установлены изменения в системе протромбина-тромбина, фибриногена-фибрина, изменение агрегационной функции тромбоцитов. Причем, выраженность выявленных нарушений имела определенные особенности в группах сравнения. Изменения фибриногена, ПИ, ФА, ИАТ и ИДТ в обеих группах сравнения были сопоставимы между собой и статистически достоверно превышали данные контрольной группы (таблица 1). Как видно из таблицы, уровни фибриногена составили соответственно в I и II группах $5,3 \pm 0,14$ и $5,25 \pm 0,13$ ($3,13 \pm 0,14$ в контрольной группе, $p < 0,001$), ПИ – $106,0 \pm 0,8$ и $103,5 \pm 1,0$ ($91,3 \pm 1,6$ в контрольной группе, $p < 0,001$), ФА – $191,4 \pm 5,0$ и $195,5 \pm 2,8$ ($183,3 \pm 3,4$ в контрольной группе), ИАТ $44,0 \pm 0,4$ и $42,2 \pm 0,8$ ($33,8 \pm 0,6$ в контрольной группе, $p < 0,001$), ИДТ $20,9 \pm 0,4$ и $25,0 \pm 0,7$ ($15,1 \pm 0,4$ в контрольной группе, $p < 0,001$).

Отметим что, фибриноген, являясь асимметричным белком, определяет в значительной степени вязкость плазмы. Взаимодействуя с тромбоцитами, он увеличивает их агрегацию. В то же время, фибрин стимулирует адгезию эндотелиальных клеток, их подвижность и пролиферацию, увеличивает проницаемость сосудов (4).

Имеются сведения, что курение влияет на уровень фибриногена. Содержание фибриногена выше у курящих людей (9). В нашем исследовании уровень фибриногена был повышен у всех больных с ИМ, однако в I группе больных с сопутствующей ХОБЛ уровень фибриногена был значительно выше как до ($5,30 \pm 0,14$, $p < 0,001$), так и после ($4,12 \pm 0,14$, $p < 0,001$) лечения (таблица 1).

Таблица 1. Сравнительный анализ показателей свертывающей системы крови у больных.

Показатели	Контр. группа n=15	I гр. (ХОБЛ+ИМ) n=46		II гр. (ИМ) n=15	
		До леч.	После леч.	До леч.	После леч.
Фибриноген (г/л)	$3,13 \pm 0,14$ (149-198)	$5,30 \pm 0,14$ (3,6-6,7)***	$4,12 \pm 0,14$ (3-5,9)***	$5,25 \pm 0,13$ (4,3-6,1)***	$3,53 \pm 0,12$ (2,9-4,5)*
ВРП (сек.)	$79,5 \pm 2,9$ (64-100)	$137,0 \pm 3,1$ (119-151)***	$94,4 \pm 1,2$ (76-112)***	$122,7 \pm 2,4$ (98-144)***	$82 \pm 2,8$ (66-102)
ПИ (%)	$91,3 \pm 1,6$ (85-106)	$106,0 \pm 0,8$ (96-114)***	$95,2 \pm 0,9$ (84-104)*	$103,5 \pm 1,0$ (97-108)***	$92,9 \pm 1,2$ (86-103)
ФА (мин.)	$183,3 \pm 3,4$ (157-202)	$191,4 \pm 5,0$ (168-231)	$208,4 \pm 3,2$ (168-242)***	$195,5 \pm 2,8$ (157-231)*	$210,8 \pm 5,8$ (176-242)***
ТВ (сек.)	$16,3 \pm 0,3$ 14,5-17,8	$19,6 \pm 0,6$ (16,6-24,4)***	$16,4 \pm 0,2$ (14,6-19,9)	$17,4 \pm 0,2$ (15,6-19,2)**	$17,2 \pm 0,4$ (15,6-19,9)
ИАТ (%)	$33,8 \pm 0,6$ (30-37)	$44,0 \pm 0,4$ (38-49)***	$36,3 \pm 0,4$ (31-42)**	$42,2 \pm 0,8$ (37-46)***	$35,4 \pm 0,7$ (31-40)
САТ (мин.)	$0,015 \pm 0,00004$ (0,013-0,018)	$0,04 \pm 0,002$ (0,03-0,05)***	$0,020 \pm 0,0003$ (0,016-0,024)***	$0,023 \pm 0,001$ (0,016-0,029)***	$0,017 \pm 0,001$ (0,014-0,026)*
ОИАТ (%)	$46,3 \pm 0,61$ (43-50)	$62,4 \pm 1,3$ (47-81)***	$49,7 \pm 0,6$ (44-58)**	$57,0 \pm 1,7$ (45-67)***	$48,0 \pm 0,9$ (44-54)
ИДТ (%)	$15,1 \pm 0,4$ (13,5-18,1)	$20,9 \pm 0,4$ (16,5-27)***	$16,6 \pm 0,2$ (14,2-18,7)***	$25,0 \pm 0,7$ (20-29)***	$16,1 \pm 0,4$ (14,2-19,3)

Прим. стат. знач. разницы с показателями контрольной группы:

*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$.

Вместе с тем, обращает на себя внимание превали-

рование выраженности изменений ряда реологических показателей у больных ИМ с сопутствующей ХОБЛ. В нашем исследовании отмечено статистически достоверно превышение содержания ВРП ($137,0 \pm 3,1$ и $122,7 \pm 2,4$ соответственно, $p < 0,001$), ТВ ($19,6 \pm 0,6$, $p < 0,001$ и $17,4 \pm 0,2$, $p < 0,01$ соответственно), САТ ($0,04 \pm 0,002$ и $0,023 \pm 0,001$ соответственно, $p < 0,001$) и ОИАТ ($62,4 \pm 1,4$ и $57,0 \pm 1,7$ соответственно, $p < 0,001$) у больных I группы. То есть, ХОБЛ вызывает аддитивную гиперкоагуляцию, что в совокупности с центральной гипоксией аггавирует ишемию миокарда.

Указано, что в развитии атеросклеротического поражения важная роль принадлежит проницаемости эндотелия, причиной которого наряду с нарушениями липидного обмена может быть фибрин, откладывающийся на люминальной поверхности эндотелия. Патологическое образование фибрина является следствием дисбаланса между системами свертывания и фибринолиза. Эндотелий обеспечивает функционирование противосвертывающей системы крови, являясь местом образования основных компонентов системы фибринолиза и отложения атерогенных липидов (2).

После лечения более значительная положительная динамика изученных показателей гемостаза отмечена у пациентов с изолированным ИМ. Динамика изменений ПИ в процессе лечения в обеих группах оказалась примерно одинаковой и составила $95,2 \pm 0,9$ ($p < 0,05$) и $92,9 \pm 1,2$ соответственно. У больных I группы (ИМ+ХОБЛ) после проведенного лечения уровень фибриногена снизился в 1,29 раз и составил $4,12 \pm 0,14$ ($p < 0,001$), ВРП в 1,45 раз и составил $94,4 \pm 1,2$ ($p < 0,001$), ИАТ в 1,21 раз и составил $36,3 \pm 0,4$ ($p < 0,01$), САТ в 2 раз и составил $0,02$ ($p < 0,001$), ОИАТ в 1,3 раз и составил $49,7 \pm 0,6$ ($p < 0,01$), ИДТ в 1,3 раз и составил $16,6 \pm 0,2$ ($p < 0,001$). В то же время у больных с ИМ без сопутствующей ХОБЛ уровень фибриногена снизился в

1,49 раз и составил $3,53 \pm 0,12$ ($p < 0,05$), ВРП в 1,5 раз и составил $82 \pm 2,8$, ИАТ в 1,19 раз и составил $35,4 \pm 0,7$, САТ в 1,1 раз и составил $0,017 \pm 0,001$ ($p < 0,05$), ОИАТ в 1,19 раз и составил $48,0 \pm 0,9$, ИДТ в 1,6 раз и составил $16,1 \pm 0,4$. Фибринолитическая активность крови возросла значительно у пациентов II группы ($208,4 \pm 3,2$ и $210,8 \pm 5,8$ соответственно, $p < 0,001$), чем можно объяснить более частое возникновение тромбоэмболических осложнений, аритмий и замедление репаративных процессов в сердечной мышце у больных ИМ в сочетании с ХОБЛ.

Значение тромбоцитарного-сосудистого гемостаза в становлении и прогрессировании ИБС обусловлено важнейшей его ролью в развитии внутрикоронарного тромбоза и спазма коронарных сосудов (3).

При изучении липидного спектра крови было установлено, что в обеих группах сравнения до лечения все изученные показатели, кроме α -ЛП достоверно превышала таковые в контрольной группе (таблица 2). Так содержание общего холестерина в сравнительных группах составило $204,7 \pm 4,4$ и $238,2 \pm 6,2$ соответственно, в контрольной группе $171,7 \pm 3,8$ ($p < 0,001$); β -ЛП – $118,0 \pm 4,2$ и $146,3 \pm 5,3$ соответственно (в контрольной группе $90,1 \pm 2,7$, $p < 0,001$); Pre- β ЛП – $35,4 \pm 0,4$ и $46,9 \pm 1,7$ соответственно (в контрольной группе $26,9 \pm 0,9$, $p < 0,001$);

триглицериды $177,1 \pm 2,0$ и $234,3 \pm 8,3$ соответственно (в контрольной группе $134,0 \pm 3,0$, $p < 0,001$), индекс атерогенности $3,0 \pm 0,08$ и $4,3 \pm 0,13$ соответственно (в контрольной группе $2,3 \pm 0,06$, $p < 0,001$). У больных I и II группах содержание α -ЛП, оказывающего протективное действие в развитии атеросклеротических бляшки, оказалось ниже, чем в группе здоровых лиц ($51,3 \pm 0,5$ и $45,0 \pm 0,7$, в контрольной группе $52,2 \pm 1,3$).

При изучении липидного спектра крови в I и II группах установлено повышение исходных уровней практически всех показателей (за исключением α -ЛП) по сравнению с данными контрольной группы. Причем уровень изученных параметров был существенно выше у больных с изолированным ИМ, чем у пациентов с ИМ и сопутствующей ХОБЛ.

После проведенного лечения отмечена значительная динамика всех изученных показателей липидного спектра в обеих группах сравнения. Уровни β -ЛП, пре- β ЛП и индекс атерогенности снизились и достигли уровней нормальных величин ($94,4 \pm 1,7$ и $85,3 \pm 2,0$; $28,3 \pm 0,3$, $p < 0,05$ и $31,4 \pm 0,8$, $p < 0,001$; $1,74 \pm 0,02$ и $2,0 \pm 0,05$, $p < 0,001$).

Остальные параметры также достоверно улучшились по сравнению с данными контрольной группы, хотя и не достигли нормы (общий холестерин $193,2 \pm 2,1$, $p < 0,001$ и $175,4 \pm 2,5$; триглицериды $141,3 \pm 1,4$, $p < 0,05$ и $157,1 \pm 4,2$, $p < 0,001$). Интересно, что динамика показателей липидного спектра была существенно лучше у больных с ИМ без сопутствующей бронхообструктивной патологией.

Представляется интересным анализ данных о взаимосвязи содержания фибриногена и атерогенных фракций холестерина. Многие авторы нашли положительную связь между уровнем фибриногена и β – ХС (6,8,9).

Похоже, что содержание фибриногена связано и с уровнем ТГ (6). Полученные нами данные, согласуются с вышеприведенными наблюдениями.

Показано, что субфракционный состав липопротеидов отдельных классов потенциально может служить предиктором увеличенного риска сердечнососудистых заболеваний. Таким образом, на основании проведенного нами комплексного исследования системы гемостаза и липидного спектра можно прийти к следующему заключению:

Течение ХОБЛ в сочетании ИМ сопровождается повышением уровня показателей реологии крови – фибриногена, ПИ, ВРП, ТВ, САТ, ИАТ, ОИАТ, в связи с этим можно объяснить более тяжелое течение ИМ у больных ХОБЛ.

Формирование ИМ у больных ХОБЛ протекает на фоне выраженных изменений системы гемостаза: повышения активности свертывающей и снижения активности против-

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей липидного спектра крови.

Показатели	Контр. группа	I группа (ХОБЛ+МИ)		II группа (ИМ)	
		До леч.	После леч.	До леч.	После леч.
Общий холестерин (мг%)	$171,7 \pm 3,8$ (149-198)	$204,7 \pm 4,4$ (161,4-278)***	$193,2 \pm 2,1$ (168-224,8)***	$238,2 \pm 6,2$ (205,2-283,6)***	$175,4 \pm 2,5$ (164,2-202,4)
α -ЛП (мг%)	$52,2 \pm 1,3$ (45-58)	$51,3 \pm 0,5$ (44-56)	$70,5 \pm 0,7$ (61-79)***	$45,0 \pm 0,7$ (40-49)***	$58,7 \pm 0,8$ (52-64)***
β -ЛП (мг%)	$90,1 \pm 2,7$ (74-106)	$118,0 \pm 4,2$ (84-185)***	$94,4 \pm 1,7$ (76-124)	$146,3 \pm 5,3$ (120-187)***	$85,3 \pm 2,0$ (76-104)
Триглицериды (мг%)	$134 \pm 3,0$ (119-155)	$177,1 \pm 2,0$ (145-198)***	$141,3 \pm 1,4$ (128-158)*	$234,3 \pm 8,3$ (166-265)***	$157,1 \pm 4,2$ (134-185)***
Pre- β ЛП (мг%)	$26,9 \pm 0,9$ (21-32)	$35,4 \pm 0,4$ (29-39,6)***	$28,3 \pm 0,3$ (25,6-31,6)*	$46,9 \pm 1,7$ (33,2-53)***	$31,4 \pm 0,8$ (26,8-37)***
Индекс атероген.	$2,30 \pm 0,06$ (1,8-2,6)	$3,00 \pm 0,08$ (2,14-4,15)***	$1,74 \pm 0,02$ (1,58-2,23)***	$4,30 \pm 0,13$ (3,46-5,30)***	$2,00 \pm 0,05$ (1,78-2,48)***

свертывающей системы крови.

Сопутствующая ХОБЛ аггравировает дисбаланс липидного спектра у больных с ИМ и препятствует его нормализации на фоне противолипидемической терапии.

Литература

- Козлова Л.И. Функциональное состояние респираторной и сердечно-сосудистой систем больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 2001.
- Панченко А.Е., Добровольский А.Б. Коагуляционные факторы риска ИБС. Кардиология, 1993, 6, с. 65 – 69.
- Люсов В.А., Савчук В.И., Серегин Е.О. и др. // Кардиология 1991, №1, с. 32-34.
- Dejana E., Zanetti A., Conforti G., // Haemostasis. – 1988. – vol.18. – P. 262-270.
- Engstrom G., Hedblad B., Valind S., Janzon L. Increased incidence of myocardial infarction and stroke in hypertensive men with reduced lung function. J. hypertens., 2001, 19(2): 295-301.
- Folsom A.R., Wu K.K., Davies C.E. et al. // Atherosclerosis. – 1991. – Vol.91. – P. 191 – 205.
- Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. Lancet, 1996; 348: 567 – 572.
- Lee A.J., Smith W.C.S., Lowe G.D.O. et al. // J. Clin. Epidemiol. – 1990. – Vol.9. – P. 913-917.
- Moller L., Kristensen T.S. // Arterioscler. Thromb. – 1991. – Vol.11. – P. 344 – 350.
- Reynolds R.J., Buford J.G., George R.B. Treating asthma and COPD in patients with heart disease. J. Respir. Dis. 1982; 3 – 41.