

УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

БАБАК

Наталья Львовна

ВЛИЯНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА  
КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ИБС У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ  
СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ, ПОДВЕРГШИХСЯ  
СТЕНТИРОВАНИЮ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.00.06 – кардиология

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

ДИТЯТЕВ Владимир Павлович

Екатеринбург – 2005

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	5
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	7
<b>ГЛАВА 1. ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МИОКАРДА (ИП) У БОЛЬНЫХ ИБС: СУЩНОСТЬ, ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	14
<b>1.1. Определение и история вопроса ишемического     прекондиционирования (ИП)</b> .....	15
<b>1.2. Ишемическое preconditionирование (ИП), или метаболическая     адаптация</b> .....	19
<b>1.3. История открытия ишемического preconditionирования</b> .....	22
<b>1.4. Каскадные механизмы ИП</b> .....	26
<b>1.5. Роль аденозина</b> .....	30
<b>1.6. Роль протеинкиназы С (ПКС)</b> .....	30
<b>1.7. Роль АТФ-зависимых К-каналов</b> .....	31
<b>1.8. «Второе окно preconditionирования»</b> .....	32
<b>1.9. Механизмы «второго окна защиты»</b> .....	37
<b>1.10. ИП миокарда человека</b> .....	40
<b>1.10.1. Исследование in vitro</b> .....	40
<b>1.10.2. Коронарная ангиопластика</b> .....	41
<b>1.10.3. Операция на открытом сердце</b> .....	42
<b>1.10.4. Возможности использования ИП</b> .....	43
<b>1.10.5. Варианты использования «первого окна защиты»</b> .....	44
<b>1.10.6. Клиническое значение</b> .....	45
<b>1.10.7. Феномен «разминки»</b> .....	47
<b>ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНАЛИЗИРУЕМЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ</b> .....	51

<b>2.1. Способ проведения сплошного обследования больных ИБС на выявление выраженности феномена ИП</b> .....	51
<b>2.1.1. Методика проведения и способ включения больных в исследование</b> .....	51
<b>2.2. Методы исследования</b> .....	60
<b>2.2.1. Биохимические методы исследования</b> .....	60
<b>2.2.2. Методы исследования системы гемостаза</b> .....	62
<b>2.2.3. Инструментальные методы исследования</b> .....	65
<b>ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДВУХ ГРУППАХ</b> .....	72
<b>3.1. Сравнительная характеристика результатов серийных ВЭМ-проб</b> .....	72
<b>3.2. Сравнительная характеристика результатов холтеровского (суточного) мониторинга</b> .....	75
<b>3.3. Сравнительная характеристика клинического состояния больных во время проведения прямого стентирования</b> .....	80
<b>3.4. Сравнительная характеристика результатов стентирования</b> .....	82
<b>3.5. Клинические примеры</b> .....	88
<b>3.5.1. Первая группа больных</b> .....	88
<b>3.5.2. Вторая группа больных</b> .....	97
<b>3.5.3. Третья группа больных</b> .....	104
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ</b> .....	107
<b>4.1. Обсуждение результатов ВЭМ-пробы</b> .....	109
<b>4.2. Обсуждение результатов Холтеровского (суточного) мониторинга</b> .....	111
<b>4.3. Обсуждение результатов переносимости процедуры стентирования коронарных артерий</b> .....	113
<b>4.4. Обсуждение результатов стентирования</b> .....	114
<b>4.4.1. Результаты стентирования по данным КАГ</b> .....	114

4.4.2. Результаты стентирования по клиническим данным .....	115
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	118
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	119
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	120

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АДФ – аденозиндифосфорная кислота

АКШ – операция аортокоронарного шунтирования

АМКШ – операция аортомаммарокоронарного шунтирования

АМФ – аденозинмонофосфорная кислота

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВЭМ – велоэргометрия

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВР – искусственный водитель ритма

ИМ – инфаркт миокарда

ИП – ишемическое прекондиционирование

КАГ – коронароангиография

ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛОА – левая огибающая коронарная артерия

ЛПНВ – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МНО, INR – международное нормализованное отношение: ПТВ, возведенное  
в степень ISI

НГ – нитроглицерин

ОА – огибающая артерия

ОКС – острый коронарный синдром

ПКА – правая коронарная артерия

ПКС – протеинкиназа С

ПНА – передняя нисходящая артерия

ПТВ – протромбиновое время

РРР – время рекальцификации бедной тромбоцитами плазмы

ТГ – триглицериды

ТФН – толерантность к физическим нагрузкам

ФВ – фракция выброса

ФЖ – фибрилляция желудочков

ФК – функциональный класс стенокардии

ФН – физическая нагрузка

ХМ – Холтеровское мониторирование

ХС – холестерин

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧТКА – чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

АНА/АСС – Американская Ассоциация Сердца

НPS – Hot Protein Shock, белок «теплого шока»

ISI – международный индекс чувствительности тромбопластина

MILIS – Мультицентровое Исследование Ограничения Размера Инфаркта

РРР – время рекальцификации богатой тромбоцитами плазмы

SWOP – Second Window of Preconditioning, второе окно прекондиционирования

TIMI – Тромболизис при Инфаркте Миокарда

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования:

1. У значительной части больных (до 30%) ИБС протекает с варьирующей по частоте и суточному распределению безболевого ишемией, в еще большем количестве случаев (до 48%), по данным нагрузочных проб, у одной группы пациентов типичные ишемические смещения сегмента ST на ЭКГ предшествуют (или совпадают) с появлением ангинозных болей. У другой группы пациентов, наоборот, ангинозные боли опережают ишемические изменения на ЭКГ. Прогностическое значение разных типов реакции на физическую нагрузку для исходов интервенции остается неясным.
2. Возможность моделировать ишемическое прекондиционирование (ИП) и оптимизировать течение ИБС при использовании этого тренинга может оказаться важным для прогнозирования течения заболевания и тактики ведения больного, подвергшегося интервенционным методам лечения.
3. Основной проблемой, омрачающей результаты стентирования коронарных сосудов, у больных ИБС, остается высокая частота (30-60%) рестенозов в ближайший (до 6 месяцев) период. Актуально изучить, в какой мере склонность к ИП влияет на ангиографические и клинические исходы стентирования коронарных артерий и на этой основе оптимизировать интервенционную стратегию лечения ИБС.

## **Цель исследования**

Изучить отдаленные результаты стентирования, частоту рестенозов и клинический прогноз заболевания в зависимости от степени выраженности феномена ИП, выявленного при проведении ВЭМ-пробы и Холтеровского (суточного) мониторинга.

## **Задачи работы**

1. Обосновать возможность моделирования ИП серией нагрузочных проб и изучить влияние нитроглицерина на выраженность ИП.
2. Выявить при нагрузочном тестировании с помощью стандартной ВЭМ-пробы два основных типа реакции на физическую нагрузку:
  - а) тип с высокой вероятностью включения ИП,
  - б) тип с низкой вероятностью включения ИП.
3. При сравнительном анализе результатов ВЭМ-проб, Холтеровского (суточного) мониторинга, переносимости и отдаленных исходов процедуры стентирования в обеих группах показать оптимизирующий эффект ИП.
4. Изучить зависимость отдаленных ангиографических и клинических исходов стентирования коронарных сосудов от выраженности ИП.
5. Выделение групп риска, у которых стентирование с последующим развитием рестеноза резко ухудшает клиническое состояние.
6. Оптимизировать схемы ведения больных до и после стентирования с использованием тренировки, моделирующей эффект ИП.

## Научная новизна

Принято считать, что безболевая ишемия ухудшает прогноз заболевания, в то же время эпизоды безболевой ишемии теоретически способны реализовать эффект ишемического прекондиционирования (ИП).

Доказано, что с помощью серии нагрузок, каждая из которых завершается кратковременным эпизодом ишемии, можно моделировать ИП, улучшающее переносимость физических нагрузок и увеличивающее порог ишемии.

Изучено влияние нитроглицерина на выраженность ИП. Показано, что в результате приема НГ уменьшается кардиопротективный эффект ИП.

С помощью серийных физических нагрузок удалось разделить больных со стабильной стенокардией на две группы с разной вероятностью включения ИП.

В результате тщательного клинико-инструментального исследования показан оптимизирующий эффект ИП на течение ИБС у больных, подвергшихся стентированию коронарных сосудов.

Впервые показана возможность прогнозирования постпроцедурного течения ИБС с учетом данных о выраженности ИП. Доказано, что пациенты, демонстрирующие большую склонность к ИП, в случае развития рестеноза после стентирования коронарных сосудов имеют лучшие клинические результаты.

Доказано отсутствие связи между выраженностью ИП и частотой рестеноза, а также между отдаленными ангиографическими и клиническими исходами стентирования коронарных сосудов.

Впервые на основании выраженности ИП выделены две групп риска, у которых стентирование с последующим развитием рестеноза резко ухудшает клиническое состояние. Доказано, что отсутствие склонности к ИП, выявленной до стентирования с помощью стандартной ВЭМ-пробы, служит критерием риска развития инфаркта миокарда и нестабильного течения

заболевания после стентирования коронарных артерий в случае развития рестеноза. Также группой риска следует считать больных, имеющих субтотальные, гемодинамически значимые стенозы ПНА без развития коллатерального кровообращения с отрицательной ВЭМ-пробой и отсутствием клиники стенокардии.

Впервые разработаны рекомендации к практическому использованию феномена ИП, воспроизводимого серией физических нагрузок, для оптимизации течения ИБС до и после стентирования.

### **Практическая значимость**

На основании изучения влияния ИП на течение ИБС разработаны принципы использования серийной физической нагрузки для оптимизации ведения больных до и после стентирования коронарных артерий. На основании ВЭМ-пробы, проведенной перед стентированием, можно прогнозировать течение заболевания в случае развития рестеноза в отдаленный период. Сформулированы критерии выделения групп повышенного риска по развитию инфаркта миокарда и нестабильному течению заболевания после стентирования коронарных артерий в случае развития рестеноза.

Феномен ИП, воспроизводимый серией физических нагрузок, может быть использован для оптимизации течения ИБС до и после стентирования. Практически повсеместное использование ВЭМ-проб в кардиологических клиниках делает возможным широкое внедрение метода серийной физической нагрузки без дополнительных материальных вложений.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Пациенты, у которых типичные ишемические смещения сегмента ST на ЭКГ предшествуют (или совпадают) с появлением ангинозных болей наиболее склонны к ИП.
2. ИП больных ИБС можно моделировать путем выполнения серийных физических нагрузок.
3. Нитроглицерин уменьшает кардиопротективный эффект ИП у пациентов с ИБС.
4. Серийные нагрузочные пробы, моделирующие ИП, позволяют оптимизировать течение заболевания у больных ИБС, подвергшихся стентированию коронарных артерий.
5. Сниженная склонность к ИП может служить предиктором нестабильного течения заболевания и/или развития инфаркта миокарда в случае развития рестеноза у больных, подвергшихся стентированию коронарных артерий.
6. Несмотря на отсутствие связи между выраженностью ИП и частотой рестеноза, пациенты со склонностью к ИП и с возникновением рестеноза после стентирования имеют лучшие клинические результаты в пострестенозическом периоде.
7. Модель ИП, реализуемая серией физических нагрузок, может быть рекомендована для оптимизации течения ИБС до и после стентирования.

## **Апробация работы**

По теме диссертации опубликовано 6 работ.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании проблемной комиссии по кардиологии Уральской государственной медицинской академии (06.04.2005), на X юбилейной международной конференции и дискуссионном научном клубе «Новые информационные технологии в медицине и экологии» (июнь, 2002), на Третьей международной научно-практической конференции Регионального Уральского отделения Академии инженерных наук РФ на секции «Медицинская инженерия» (октябрь, 2004).

## **Внедрение результатов исследования**

Разработанные в ходе исследования методики:

1. методика определения склонности к ИП у пациентов с диагнозом: ИБС стабильная стенокардия напряжения при помощи серийной физической нагрузки;
2. методика выделения среди пациентов, подвергающихся стентированию, групп с повышенным риском нестабильного течения заболевания и/или развития инфаркта миокарда в случае развития рестеноза;
3. методика ведения больных до и после стентирования с использованием серийных физических нагрузок, стабилизирующих состояние пациентов — внедрены в практику Свердловского Областного Центра Сердца и Сосудов на базе ОКБ № 1 г. Екатеринбурга.

Теоретические материалы и практические результаты, изложенные в диссертации, используются в преподавании клинической кардиологии на кафедре терапии ФПК и ПП УРМА.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Методы исследования и клиническая характеристика анализируемых групп больных», главы «Полученные результаты», обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Список литературы включает 26 отечественных и 110 зарубежных источников.

Диссертация иллюстрирована 17 таблицами, 12 рисунками и фотографиями. Приведено 6 клинических примеров.

# **ГЛАВА 1. ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МИОКАРДА (ИП) У БОЛЬНЫХ ИБС: СУЩНОСТЬ, ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПРЕСПЕКТИВЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Для ишемической болезни сердца (ИБС) характерна высокая распространенность среди населения, большая длительность и рецидивирующее течение заболевания, неоднократное и длительное стационарное лечение. По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире от ИБС умирает более 7 млн. человек. Ожидается, что к 2020 г. ИБС станет ежегодной причиной смерти более 11 млн. человек.

В 2000 г. в России рост заболеваемости ИБС составил 3,6% (с 5,25 млн. до 5,43 млн. случаев). Рост смертности от ИБС в 2000 г. составил 3%, о чем свидетельствует динамика как общих, так и стандартизированных показателей. При этом наиболее значительное увеличение смертности отмечено в самых активных возрастных группах: 20-59 лет.

Вышесказанное убедительно свидетельствует о широкой распространенности ИБС как самой частой формы сердечно-сосудистых заболеваний в странах мира и в современной России, о продолжающемся росте заболеваемости, инвалидизации и смертности среди больных с ИБС, а также о существенных неиспользуемых резервах в медицинских мероприятиях по профилактике и лечению этого заболевания [10].

В ряду немедикаментозных воздействий, оптимизирующих переносимость ишемических атак, может быть использован и такой недавно открытый механизм метаболической ауторегуляции, как ИП.

## 1.1. Определение и история вопроса ишемического прекондиционирования (ИП)

Ишемическое preconditionирование (ИП), или метаболическая адаптация — это защитный механизм, который включается во время одного или нескольких коротких эпизодов ишемии и предохраняет миокард от повреждения во время последующих более длительных приступов [14, 21].

В последние годы были описаны три новых ишемических синдрома, расширяющих наши представления о патологических состояниях, прямо или косвенно связанных с ишемией миокарда. В декабре 1996 г. на рабочей встрече в Кейптауне, проводившейся под эгидой Совета по молекулярной и клеточной кардиологии Международного кардиологического общества L.H. Opie [13] впервые предложил объединить три недавно выявленных состояния миокарда под общим термином «новые ишемические синдромы».

Следует отметить, что на этой встрече были представлены результаты работ, выполненных в этом направлении и другими авторами [13]. Несмотря на новое название, объединяющее три компонента в единый комплекс, первые упоминания об особых состояниях миокарда во время ишемии появились около 30 лет назад [13], (Табл. 1):

*Таблица 1*

### Первое описание отдельных компонентов новых ишемических синдромов (по L.H. Opie, 1999)

Компонент	Первое описание	Автор и научная группа
«Оглушенность»	1975 г.	Heyndrickx, Vatner et al.
«Гибернация»	1985 г.	Rahimtoola
«Преко́ндиционирование»	1986 г.	Murry, Jennings et al.
«Преко́ндиционирование» «второе окно»	1993 г.	Marber, Yelon, et al. Kuzuya et al.

Первым из «новых ишемических синдромов» было описано состояние «оглушенности», а затем и гибернации миокарда. Несколько позже выяснилось, что миокард может находиться в состоянии метаболической адаптации («прекондиционирование»), которое возникает в момент короткого приступа ишемии и предохраняет клетки сердечной мышцы от повреждения во время последующих более тяжелых приступов [13].

Учитывая гетерогенность ИБС и непредсказуемость развития коллатерального кровотока, можно с уверенностью утверждать, что не существует 2 больных, у которых патофизиология заболевания или клиническая картина ИБС были бы абсолютно одинаковы [13].

Чтобы понять суть ишемического preconditionирования, открытого позже других синдромов, надо рассмотреть также феномены «оглушенности» и гибернации.

В 1975 г., проводя эксперименты на сердцах собак, Heuyndrickx с коллегами обнаружили, что локальная ишемия миокарда в течение 5 минут приводит к снижению сократимости ЛЖ, которое сохраняется на протяжении последующих 3 часов [104]. Более того, после окклюзии коронарной артерии в течение 15 минут полное восстановление функции ЛЖ происходило только через 6 часов и более. Основным выводом этих экспериментов заключался в том, что короткий приступ ишемии не приводит к некрозу миокарда. Снижение сократимости миокарда после эпизода ишемии не было связано с нарушением кровотока в сосудах, подвергшихся окклюзии [59]. Позднее Braunwald и Kloner [37, 36] охарактеризовали такую задержку восстановления сократимости ЛЖ, как состояние «оглушенности миокарда» (станнинг).

Клиницистам известны случаи замедленного восстановления сократимости миокарда после исчезновения ишемии, вызванной физической нагрузкой. Например, если полное восстановление коронарной перфузии происходит в среднем через 5-14 минут после прекращения приступа, то для

нормализации локальной сократимости ишемизированного участка миокарда может потребоваться 60 минут и более.

Полагают, что «оглушенность» миокарда возникает под действием свободных радикалов и избытка ионов кальция [32, 33, 4]. Синдром «оглушенного» миокарда нередко развивается после успешной тромболитической терапии или хирургической реваскуляризации миокарда.

Roberto Bolli с коллегами в 1990 г. утверждал, что понимание процессов, приводящих к «оглушенности» миокарда, расширит наши представления о патофизиологических механизмах ИБС и поможет разработать новые терапевтические подходы для предотвращения развития постъишемической дисфункции миокарда [32, 33].

**Гибернация.** По определению, которое дал этому синдрому Rahimtoola, впервые описавший данное состояние, гибернация миокарда — это «стойкое нарушение сократимости миокарда ЛЖ, возникающее в покое при снижении коронарного кровотока. Функция ЛЖ может быть частично или полностью нормализована при восстановлении равновесия между поступлением и потребностью миокарда в кислороде, для чего необходимо либо повысить коронарный кровоток, либо уменьшить потребность миокарда в кислороде» [100, 102].

Это определение было предложено S.H. Rahimtoola в 1984 г. на рабочей встрече по проблемам лечения ИБС, проходившей в Национальном Институте Сердца, Легких и Крови [101, 15]. В декабрьском выпуске J Am Coll Cardiol за 1986 г. Braunwald и Rutherford поддержали концепцию гибернации миокарда, отметив правильность используемого термина и указав, что у больных нередко удастся выявить участки гибернированного («уснувшего») миокарда [35, 15].

Снижение сократимости миокарда способно в определенной мере «компенсировать» последствия ишемии и предотвратить развитие метаболических нарушений (при этом истинной ишемии или некроза миокарда не наблюдается). Такая модель гибернации предложена Neusch и соавторами

[47]. Все ученые, работающие над этой проблемой едины во мнении, что основной критерий гибернации миокарда: восстановление сократимости пораженных сегментов миокарда после реваскуляризации. В качестве примера можно привести результаты исследования, выполненного Vanoverschelde с коллегами [123].

В этом исследовании находилось 26 больных со стенокардией без указания на перенесенный инфаркт миокарда и с проксимальной окклюзией коронарных сосудов по данным коронарографии. У 17 больных по данным контрастной вентрикулографии в состоянии покоя была нарушена сократимость сегментов ЛЖ. В указанных сегментах была умеренно снижена интенсивность кровотока и активность окислительных процессов, но при этом повышен обмен глюкозы (критерий «несоответствия», использующийся при анализе результатов позитронно-эмиссионной томографии) [110, 22]. Но у всех больных после реваскуляризации через 5-8 месяцев достоверно улучшилась систолическая подвижность стенок ЛЖ.

Гибернация — это широкий спектр изменений. Анализ биопсийного материала показал, что появляются фибробласты, а кардиомиоциты уменьшаются в размерах, в них накапливается коллаген [71]. Более того, под действием пока еще не известных факторов сердечная мышца может трансформироваться, приобретая фенотипические признаки «эмбриональной», недифференцированной ткани, в этом случае восстановление нормальной функции миокарда требует большего времени [28]. Эти изменения характерны для адаптационного процесса, при котором накопление энергетического субстрата (гликогена) сочетается со снижением сократимости (деградация миофибрилл) [71, 28].

## **1.2. Ишемическое прекондиционирование (ИП), или метаболическая адаптация**

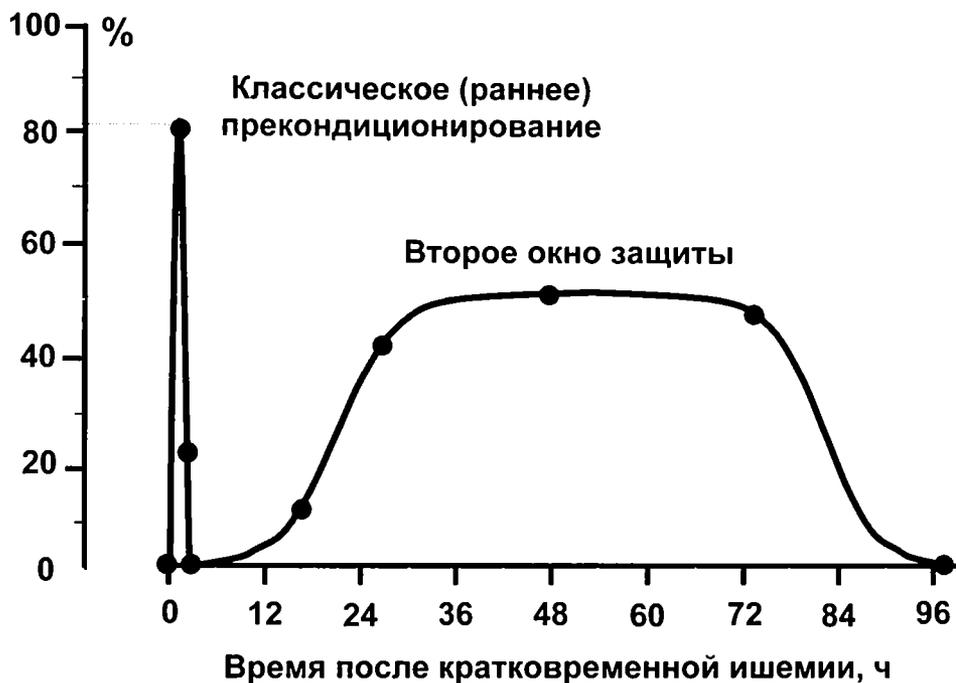
Терминология, используемая в отечественной литературе:

1. Феномен прерывистой ишемии (Г.И. Сидоренко и соавт., Кардиология 1997, № 10).
2. Аутоиндуцированная толерантность к ишемии. (Е.В. Кулешова, П.А. Казеннов Физ. Ж. им. Сеченова 1997, № 11-12).
3. Ишемическая предпосылка. (А.Н. Хаткевич и соавт. Кардиология 1998, № 5).
4. Адаптация к ишемии. (М.Я. Каган-Пономарев и соавт. Кардиология 1998, № 9).

Одного эпизода переходящей ишемии необходимо и достаточно, чтобы вызвать ИП [82, 73], хотя в лабораториях часто используются повторные эпизоды краткой ишемии, чтобы активировать этот феномен [21]. Защитные свойства короткого эпизода ишемии проявляются через 5 минут перфузии. И эта защита продолжается около 1-2 часа после кратковременного ишемического стимула. Если период времени между короткой ишемией, стимулирующий феномен ИП, и эпизодом продолжительной ишемии увеличивается до 2-3 часов, эффект ИП исчезает (рис.1).

Если временной промежуток между кратким ишемическим эпизодом и началом продолжительной ишемии удлиняется до 24-96 часов, наблюдается возвращение защитного эффекта, выливающегося в уменьшение размеров инфаркта (рис.1). Правда, эффективность защиты ниже, чем тогда, когда длительная окклюзия происходит вскоре после ИП [73, 40]. Эту позднюю фазу ИП первоначально называли «второе окно» защиты [13, 9, 40]. Сейчас предпочитают называть «отсроченное» или «позднее прекондиционирование». Раннюю фазу защиты часто описывают как «классическое» или «раннее прекондиционирование» [136].

**Классическое ишемическое прекондиционирование и «второе окно защиты» (по Baxter и соавт., 1996)**

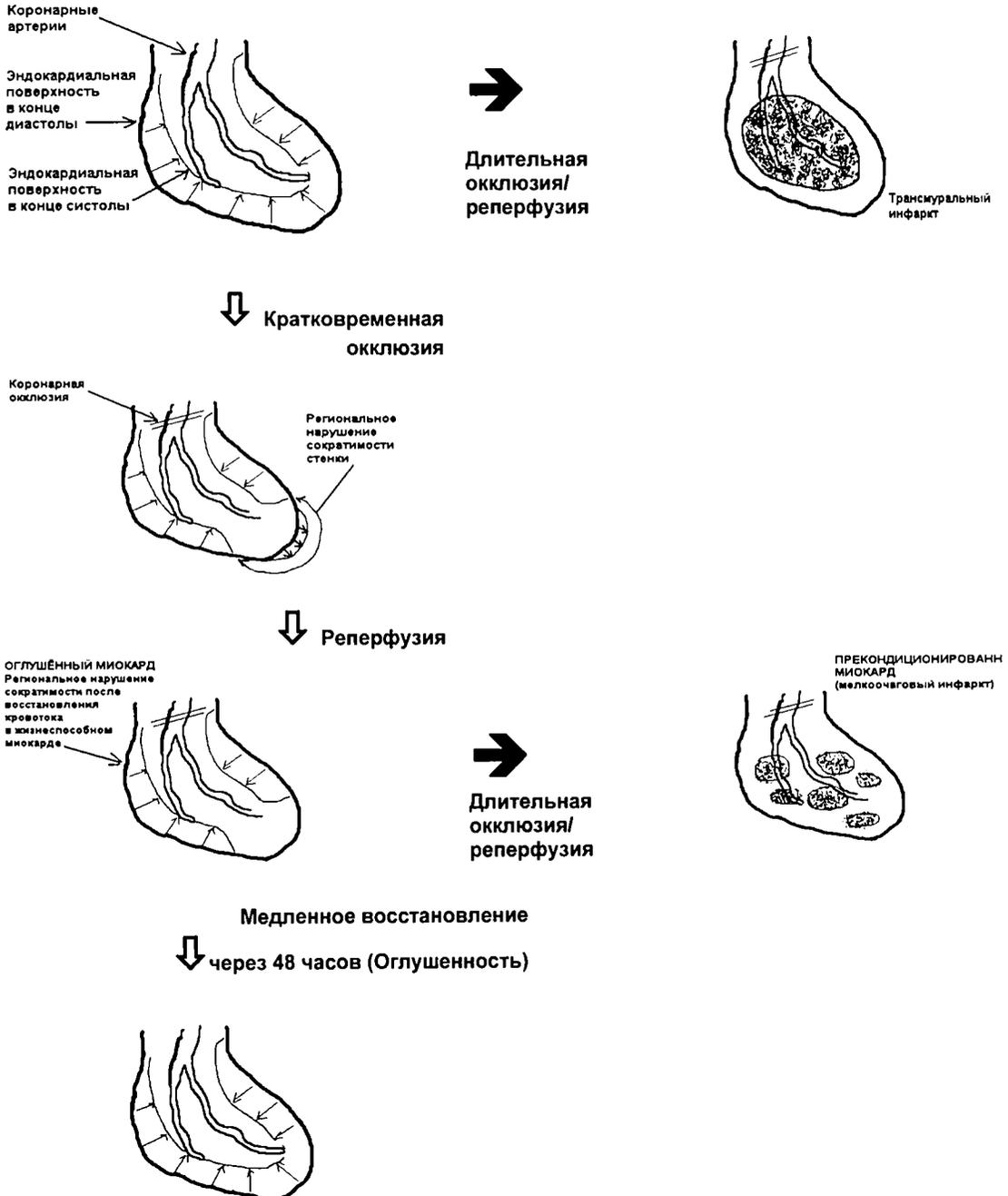


Полезный эффект ИП сохраняется в тех ситуациях, когда потребность в энергии минимизирована, в том числе – в условиях кардиopleгии при операциях на открытом сердце [136, 69, 84].

Эффекты ИП максимальны в сердцах крупных животных, у которых метаболизм и частота сердечных сокращений ниже. Поэтому модели с сердцем крупных животных (свиней, собак) наиболее приемлемы, так как полученные данные более соотносимы с процессами, происходящими в сердце человека [136].

### Феномен ишемического preconditionирования

(from R.A. Cloner, R.B. Jennings Consequences of Brief Ischemia: Stunning, Preconditioning, and Their Clinical Implications; part 2 Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 3158-3167)



Наглядное объяснение феномена ИП представлено на рисунке, предложенном R.A. Cloner (Рис. 2). При сохраненном коронарном кровотоке сократимость миокарда хорошая. В случае длительной окклюзии ПНА (от 20 минут до 2 часов) развивается трансмуральный инфаркт миокарда. Если окклюзия кратковременная (5-15 минут) — возникает локальное нарушение сократимости миокарда в бассейне питающей артерии. При восстановлении кровотока сохраняется региональное нарушение сократимости («оглушенность» миокарда, «станнинг»), но этот миокард жизнеспособен. Если в этот момент вызвать длительную окклюзию коронарной артерии (от 20 минут до 2 часов), то прекондиционированный (предподготовленный) миокард ответит на ишемию развитием нефатального (мелкоочагового) инфаркта миокарда. В случае сохраненного кровотока сократимость миокарда полностью восстановится в течение 48 часов.

### **1.3. История открытия ишемического прекондиционирования**

Первый документированный эксперимент по ИП выполнил С.Е. Миггу с соавт. [86], изучая инфаркты миокарда у собак. Он выдвинул гипотезу, что повторяющиеся, краткие (5 минут) ишемические эпизоды могут защитить сердце от более длительной ишемии. Миокард подготовили четырьмя коронарными окклюзиями, каждая по 5 минут отделялась от другой 5 минутами реперфузии. После ИП одна группа собак подвергалась 40-минутной коронарной окклюзии, а вторая группа 3 часовой коронарной окклюзии. Конечной точкой был гистологически подтвержденный размер инфаркта миокарда. В первой группе (40 минут коронарной окклюзии) животных он был уменьшен на 75% по сравнению с собаками, сердца которых не были подготовлены вообще.

Никаких существенных различий во второй группе (3 часа коронарной окклюзии) не было отмечено по сравнению с собаками, сердца которых не были подготовлены вообще.

Этот опыт был революционен и документировал окончательно, что ишемия могла действительно порождать нечто, что защитило миокард. Muggu предположил, что защита была обусловлена уменьшением истощения АТФ и/или уменьшением катаболизма, но с готовностью подтвердил, что, возможно, есть другие объяснения, которых он не знает наверняка. Незвестным оставалось в то время, почему ИП было эффективным при 40-минутной окклюзии, но не при 3-часовой, а также воспроизводимо ли ИП только у собаки или может наблюдаться у других видов животных.

На эти вопросы ответили в последующем другие группы ученых.

K. Shiki, D.J. Hearse и др. в 1987 г. [112] были среди первых, поставивших этот вопрос, изучая крыс. Они перевязывали переднюю коронарную артерию, имитируя феномен ИП. Главные конечные точки изучения были нарушения ритма: ЖЭ, ЖТ, ФЖ. Вопрос состоял в том, сопровождается ли ИП уменьшением количества реперфузионных аритмий.

Первая окклюзия спровоцировала ожидаемый шторм аритмий: 100% ЖТ, 83% ФЖ в первые 3 минуты реперфузии. После второй окклюзии с интервалом 10 минут после первой, и последующей реперфузии ни одно сердце не подверглось жизнеопасной аритмии.

Если промежуток времени между двумя окклюзиями увеличивался до 3 суток, то не было различия между первым и вторым эпизодами реперфузионных аритмий.

Было сделано 3 вывода:

- 1) феномен ИП зависит от времени;
- 2) ИП воспроизводится у других видов животных, «а если что-то случается больше, чем в одной разновидности, то, возможно, это случается во всех разновидностях» [112];

3) ИП влияет не только на предотвращение или задержку некроза, но и на реперфузионное повреждение (частным случаем которого являются жизнеопасные реперфузионные аритмии).

Хотя результат ИП первоначально описывался как сокращение размера инфаркта миокарда, некоторые исследователи распространили использование этого термина для описания защитных эффектов коротких ишемических эпизодов для сократительной функции сердца и для порога возникновения аритмий. Эти защитные эффекты не столь постоянны, как влияние на распространенность инфаркта.

Если гибернация миокарда — это клиническое состояние, для которого пока не разработано адекватных моделей на животных, то ИП (метаболическая адаптация) миокарда, напротив, можно наблюдать только в экспериментальных условиях. Теоретически можно предположить, что при частых повторных эпизодах ишемии повреждения миокарда должны накапливаться. Вместе с тем, после каждого тяжелого, но кратковременного приступа экспериментальной ишемии/реперфузии в миокарде развивается защитная реакция («прекондиционирование»), предохраняющая миоциты от повреждения во время последующих, еще более тяжелых приступов. В условиях клиники об этом свидетельствуют данные об уменьшении зоны инфаркта миокарда [13].

Согласно классической концепции, реакция «прекондиционирования» миокарда развивается после первого или повторных эпизодов ишемии миокарда, за которыми следует реперфузия миокарда. Однако в настоящее время существуют данные, расширяющие наши представления о состоянии «прекондиционирования» миокарда [13].

Во-первых, «прекондиционирование» миокарда развивается даже после частичной (а не полной) окклюзии коронарной артерии без обязательного условия последующей реперфузии [64]. Используя эти данные, можно объяснить результаты, полученные много лет назад Haggis: если перевязку коронарных артерий проводили в два этапа, угрожающие жизни аритмии

развивались реже, чем при перманентной окклюзии артерий в том же анатомическом участке. Таким образом, инфаркт миокарда, развившийся вследствие постепенной, «прерывистой» окклюзии коронарной артерии, может носить менее тяжелый характер за счет метаболической адаптации («прекондиционирования») миокарда [13].

Другое отличие от классической концепции заключается в том, что в некоторых случаях «прекондиционирование» миокарда развивается сразу после короткого первоначального эпизода глубокой ишемии и не требует последующего периода реперфузии. Такое состояние, предохраняющее миоциты от повреждения во время последующих эпизодов ишемии, иногда называют «прекондиционированием» в момент ишемии [63, 13].

«Преко́ндиционирование» защищает не только подвергшиеся воздействию ишемии сегменты миокарда, но и отдаленные, неповрежденные участки сердечной мышцы [103].

Механизм, предложенный для объяснения — снижение потребности в энергии в тканях и клетках, прошедших ИП [23, 12]. Для миокарда, который подвергается первому эпизоду полноценного ИП, характерны метаболические и физиологические изменения, соответствующие обратимому повреждению, включая снижение пула адениннуклеотидов (суммы АТФ+ АДФ+ АМФ), избыток внутриклеточной глюкозы, избыток креатинфосфата и станнинг [12, 7, 85, 136, 69]. Реакция на второй эпизод ишемии после реперфузии существенно отличается от реакции интактного миокарда. Важно то, что намного медленнее расходуется АТФ, медленней накапливаются ионы водорода (т.е. медленнее нарастает внутриклеточный ацидоз) [136, 84, 52, 125]. Ситуация замедленного анаэробного гликолиза (а это главный путь синтеза АТФ в условиях тяжелой ишемии) при одновременном снижении скорости истощения запасов макроэргов легче всего объясняет снижение потребности в энергии в тканях, подвергшихся ИП [21, 136, 29, 75, 34, 65].

Низкий уровень внутриклеточного АТФ, высокие уровни лактата и ионов водорода тесно коррелируют с ишемической гибелью клетки. Прекондиционированная ткань дольше сохраняет АТФ, в ней замедляется развитие осмотической перегрузки и внутриклеточного ацидоза [84]. Таким образом, прекондиционированная ткань погибает более медленно [23, 12, 7, 21]. Но сводить все к простому снижению потребности в энергии клетки без учета сложности каскадных реакций, происходящих в миоците — как минимум, упрощение [136].

#### **1.4. Каскадные механизмы ИП**

Хотя процессы, лежащие в основе ИП, остаются не до конца понятными, в последние годы был достигнут значительный прогресс в изучении внутриклеточных пусковых механизмов, путей передачи сигналов и конечных эффекторов, участвующих в этих процессах. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что некоторые эндогенные вещества, высвобождаемые при ишемии, могут, взаимодействуя с соответствующими тканевыми рецепторами, запускать механизмы ишемической адаптации. В модельных экспериментах проведенных на животных различных видов [29, 76, 61, 116, 133, 75, 77, 129] показано участие в процессах адаптации аденозина, ацетилхолина, катехоламинов, ангиотензина-2, брадикинина, эндотелина, эндогенных опиоидов, радикалов кислорода и т. д. Относительная эффективность этих индукторов адаптации, по-видимому, зависит от того, на каких животных были проведены эксперименты, и какие именно последствия ишемии при этом оценивали. Эффект целого ряда индукторов, таких как аденозин, опиоиды, норадреналин, ацетилхолин и брадикинин, опосредуется через активацию рецепторов, регулируемых ингибиторным G белком ( $G_i$ ). В свою очередь, активация этих рецепторов, сопряженных с  $G_i$  белком, запускает каскад киназных реакций, причем

центральное место в этих процессах занимает протеинкиназа С (ПКС) [38]. Считается, что эти ферменты являются важными звеньями в процессах передачи сигналов, конечным итогом которых является фосфорилирование и активация одного или нескольких конечных эффекторов. Природа этих эффекторных молекул пока не известна, однако имеются данные о том, что этими эффекторами могут быть АТФ-зависимые калиевые каналы [54, 81]. До настоящего времени не совсем понятно, как именно функция митохондриальных калиевых каналов связана с защитой клетки от необратимого ишемического повреждения. Теоретически можно предложить несколько механизмов такой защиты (в том числе сохранение объема митохондрий или предупреждение кальциевой перегрузки), направленных на поддержание энергетических процессов или предотвращающих развитие апоптоза.

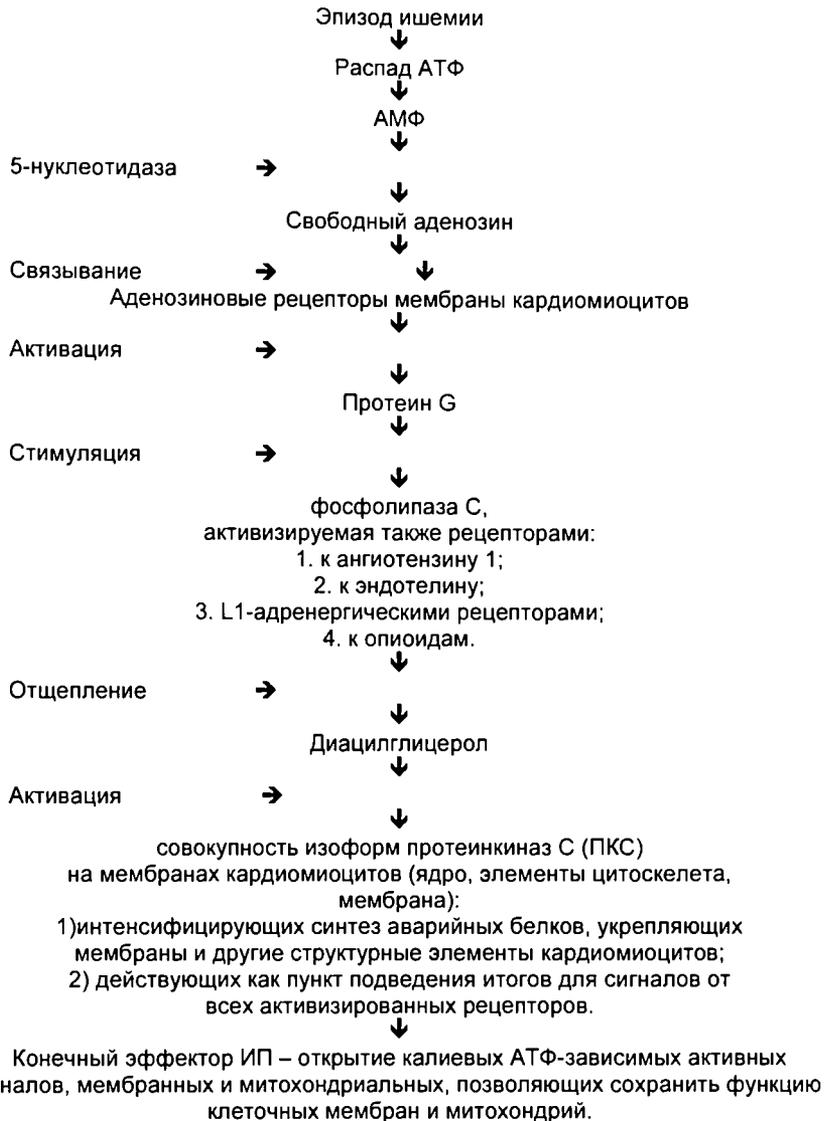
Очень схематично реакцию кардиомиоцита на серию ишемических атак можно представить в виде рисунка (Рис. 3).

Активация протеинкиназ не единственный (хотя и признанный большинством исследователей, работающих в этом направлении) механизм ИП.

Другие пути:

1. активация киназ некоторых аминокислот (например, тирозин) [49];
2. активация киназ митоген-активируемого белка, вовлеченного в структуру гена в клетках;
3. свободные радикалы.

### Реакция кардиомиоцита на серию ишемических атак



К неожиданным выводам относительно роли свободных кислородных радикалов, образующихся в процессе реперфузии, Murri и соавт. пришли еще в 1988 г. [136, 87]. Внутривенное назначение антагонистов свободных радикалов (супероксиддисмутаза, каталаза) предотвращает ИП. Эти данные заставляют предположить, что свободные радикалы производят парадоксальный защитный

эффект (а не только повреждающий) при реперфузии после ишемии миокарда [92].

Таким образом, в схеме ИП:

1. Инициатор (триггер) — аденозин.
2. Проводник (биохимический посредник, мессенджер) — каскад киназ — ферментов, стимулирующих синтез аварийных белков, укрепляющих мембраны и другие структурные элементы кардиомиоцитов.
3. Конечный эффектор — АТФ-зависимый К-канал.

В миокарде человека, по мнению James M. Downey и Michel V. Cohen, реализуется ПКС-зависимая (протеин-киназа С) форма ИП [45, 43].

Инициаторами (триггерами) рассматриваются вещества, высвобождаемые в процессе ишемии и, возможно, при реперфузии, которые индуцируют запуск цепной реакции в миоцитах. Последовательность специфических биохимических реакций вызывает изменения метаболизма клетки, позволяющие миоцитам переживать эпизод ишемии значительно дольше. Предполагаемые инициаторы (триггеры) должны проявлять следующие признаки:

1. концентрация «ведущего» инициатора (триггера) нарастает в течение ишемии;
2. введение «ведущего» инициатора (триггера) в коронарное сосудистое русло вызовет состояние «фармакологического прекондиционирования» само по себе без ишемии. Это состояние защиты, подобное ИП, но вызванное лекарственным средством, а не ишемией;
3. назначение ингибитора (антагониста) «ведущего» инициатора (триггера) устранил развитие защитного эффекта ИП [136, 50].

## 1.5. Роль аденозина

G.S. Liu и др. в 1991 году исследовали роль аденозина, экспериментируя на кроликах [99].

Размер инфаркта миокарда определялся количественным методом с использованием трифенилтетразолин хлорида. Без предварительных вмешательств после окклюзии коронарной артерии размер инфаркта миокарда составлял в среднем 40% объема левого желудочка области инфарктзависимой артерии. После эпизода ИП (5 минут ишемии и 10 минут реперфузии) было получено значительное уменьшение размера инфаркта миокарда до 8% объема левого желудочка области инфарктзависимой артерии. Если эндогенный аденозин был важен, то блокада рецепторов аденозина должна была устранить защиту, обусловленную ИП.

Результаты внутривенного введения аденозина в кролика интерпретировать сложно из-за короткого периода полувыведения и гипотензивного эффекта. В изолированное сердце кролика аденозин вводился непосредственно в коронарные артерии, и давление перфузии поддерживалось на физиологическом уровне. При этом эффект интракоронарно вводимого аденозина был сопоставим с эффектом ИП, т.к. уменьшал размер инфаркта миокарда до 7% объема левого желудочка. Таким образом, было доказано, что аденозин близко моделировал эффекты ИП.

## 1.6. Роль протеинкиназы С (ПКС)

На вопрос, что происходит после активации аденозиновых рецепторов, в своих работах ответили в 1994 г. К. Ytrehus, Y. Liu, J.M. Downey [99, 132].

Путь передачи сигнала от аденозиновых рецепторов — фундаментальный в клеточной биологии. И роль главного звена в этом передаточном механизме отводится ПКС.

Гипотеза была проверена на живых, обезболенных кроликах с использованием классического фармакологического подхода. Если ПКС играла роль в ИП, ингибиторы ПКС должны были блокировать защитные эффекты ИП. Аналогично, активаторы ПКС должны были моделировать защитные эффекты ИП.

В качестве ингибитора использовался стауроспорин или полимиксин В, а также хелеритрин, которые при в/венном введении живым кроликам устраняли защитные эффекты ИП.

Активаторы ПКС моделировали защиту, уменьшая размер инфаркта миокарда, как и при ИП [132].

Группа исследователей во главе с D.M. Yellon показала, что аналог лиацилглицерола (физиологический активатор ПКС) производит отсроченный кардиопротективный эффект, уменьшающий ИМ у подопытных животных [127]. Эти результаты доказывают, что активация ПКС вовлечена и в классическое и отсроченное ИП.

## **1.7. Роль АТФ-зависимых К-каналов**

G.J. Gross и J.A. Auchampach в 1992 г. предположили, что АТФ-зависимые К-каналы участвуют в защите миокарда [55] и это — следующий шаг после активации рецепторов аденозина. Если это так, то блокада АТФ-зависимых К-каналов блокирует защитные эффекты ИП, и наоборот стимуляция этих каналов имитирует эффекты ИП. G.J. Gross работал с обезболенными собаками, используя размер инфаркта миокарда, как конечную точку. Инфаркты были смоделированы по стандартизированному протоколу, и размер инфаркта миокарда был очерчен с помощью трифенилтетразолина хлорида. Сердце было подготовлено единственной 5-минутной коронарной окклюзией и последующими 10 минутами реперфузии. Стимуляторы открытия

АТФ-зависимых К-каналов пинацидил и никорандил экспериментально уменьшали размер инфаркта миокарда.

Глибенкламид использовался, чтобы заблокировать АТФ-зависимые К-каналы, в результате практически полностью нивелировался защитный эффект ИП. И размер инфаркта миокарда был таким же большим, как и без подготовки сердца короткой ишемической атакой. Авторы предостерегли, что глибенкламид влияет на инсулин и уровень глюкозы, а не только на К-каналы, поэтому эффекты этого препарата на сердце, возможно, были косвенны и независимы от прекондиционирования. Несмотря на эту оговорку, статья G.J. Gross, J.A. Auchampach позволила признать за ними лидерство в изучении значения АТФ-зависимых К-каналов [55].

Активация сарколеммальных АТФ-зависимых К-каналов укорачивает потенциал действия, усиливая выход  $K^+$ , ингибирует поток кальция через L-каналы, вследствие чего уменьшается перегрузка кальцием в процессе ишемии. Количество АТФ при этом сохраняется [126, 41].

## **1.8. «Второе окно прекондиционирования»**

В 1993г Kuzuya и Marber [73, 40] проводили опыты соответственно на обезболенных собаках и кроликах. Они показали, что кардиопротективный эффект после серии ишемических атак, чередующихся с реперфузией коронарных артерий все еще сохранялся через 24-48-72 часа. Этот защитный эффект был назван вторым окном защиты (или SWOP — Second Window Of Preconditioning).

T. Miura, T. Adachi и др. в 1992 г. изучали продолжительность ИП [88]. Для этого они подвергли кроликов 30-минутной коронарной окклюзии с последующей 72-часовой реперфузией. Без предварительного ИП инфаркты составили в среднем 44% области инфарктзависимой артерии. Когда 30-минутной окклюзии предшествовала стандартная модель ИП (5 минут

коронарной окклюзии и 5 минут реперфузии), размер инфаркта был значительно уменьшен до 21%, демонстрируя защитный эффект ИП. Чтобы определить через какой промежуток времени защита, обусловленная ИП, распадалась, Миура продлил реперфузионный период между ИП и 30-минутной преградой до 15, 20, 35 минут. Малый объем поражения миокарда был все еще очевиден, когда период восстановления был 15 минут. Однако после 35 минут достоверных различий в объеме поражения миокарда уже не наблюдалось.

Вторая часть опыта заключалась в том, чтобы выяснить может ли быть увеличена защита с увеличением кратности повторения стандартной модели ИП. Тенденция к меньшим инфарктам наблюдалась, когда проводились от 2 до 4 циклов окклюзии-реперфузии. Дальнейшее увеличение циклов не увеличивало защиту миокарда. Таким образом, Миура с коллегами показал, защита длится недолго и мало зависит от увеличения кратности ишемических атак [73, 40, 88].

В 1986 г. Миггу предположил, что ишемию миокарда, которая вызывает приступ стенокардии, можно расценивать как ИП, уменьшающее или задерживающее миокардиальный ущерб от последующей окклюзии коронарной артерии [86].

Девятью годами позже R.A. Kloner, T. Shok и др. проверили эту гипотезу в ретроспективном анализе эффекта предшествующей стенокардии на результатах течения инфаркта миокарда у пациентов, зарегистрированных в исследовании TIMI (Тромболизис при Инфаркте Миокарда) и MILIS (Мультицентровое Исследование Ограничения Размера Инфаркта). В этих исследованиях были оценены три различных тромболитических режима при лечении инфаркта миокарда. Тогда же был поставлен вопрос о влиянии ИП на смертность [96].

Было высказано предположение, что вследствие окклюзии крупной коронарной артерии потенциально возможный трансмуральный инфаркт

миокарда (инфаркт миокарда с зубцом Q) благодаря ИП может стать субэндокардиальным (инфаркт миокарда без зубца Q). При этом замедляется дальнейшее распространение зоны некроза (см. также рис. 2).

218 пациентов имели предшествующую стенокардию и 198 пациентов без предшествующей стенокардии. У пациентов с предшествующей стенокардией был выявлен меньший риск смерти в стационаре (3% против 8%), меньше риск остановки сердца (1% против 7%), меньший объем поражения миокарда по количеству КФК, меньшее число Q-инфаркта (57% против 69%). Подобные результаты были характерны для тех, у кого был эпизод стенокардии до 48 часов перед инфарктированием. При этом не было никаких отличий между пациентами со стенокардией и без нее в ангиографических критериях развития коллатералей. Учеными выдвинуто предположение, что предшествующая стенокардия — нативная модель ИП.

Было три объяснения лучшим результатам в группе пациентов со стенокардией:

1. У них более развитые коллатерали. Однако ангиографические исследования показали, что у группы больных со стенокардией не больше, а даже несколько меньше эпикардиальных коллатералей, чем у пациентов, не имеющих стенокардии. Это, конечно, не исключало различий в ангиографически невидимых микрососудистых коллатералях, но их потенциальное значение было бы сомнительно, даже если бы они существовали.

Чтобы определить роль коллатералей, оценивались изменения скорости кровотока при повторных баллонных окклюзиях, используя внутрисосудистый Doppler-датчик. Выявлено, что скорость коронарного кровотока заметно увеличивается к концу первого раздувания баллона. Но только у 20% пациентов происходило незначительное увеличение скорости коронарного кровотока в течение второго раздувания баллона,

не коррелирующее ни с изменением сегмента ST на ЭКГ, ни с тяжестью ангинозного приступа.

Эти результаты согласуются с данными Kyriakidis и соавт. [105], которые изучали коллатеральный кровоток в процессе ИП, используя инъекции контрастного вещества.

Вывод, сделанный на основании результатов исследований, отрицает существенное значение коллатерального кровотока для адаптации миоцитов к повторным эпизодам ишемии.

Факт, что ИП не зависит от вовлечения коллатеральных кровеносных сосудов, подтверждается и тем, что во всех экспериментальных моделях без развитых коллатералей (крысы, свиньи, кролики) имели феномен ИП.

Отмечаются ЭКГ-корреляции ИП, проявляющиеся в меньшей степени повышения сегмента ST при повторных коронарных окклюзиях по сравнению с первым эпизодом окклюзии. Важно, что этот феномен можно наблюдать и в модели чрезвычайно низкого коллатерального кровотока (например, у кролика), и поэтому — не является следствием вовлечения дополнительных коронарных коллатералей.

Sebbag и соавт. предположили, что это ослабление повышения сегмента ST были прямым доказательством защитного эффекта ИП. Когда полезный эффект ИП теряется через 120-180 минут после ишемического стимула и реперфузии, ослабление роста сегмента ST исчезает [111].

Наиболее веские доказательства в пользу возможного наличия ИП миокарда человека были получены в ходе операций на сердце, при которых оценивали устойчивость его к общей ишемии [130] путем пережатия аорты в течение 10 минут.

В этой модели эффекты коллатерального кровотока исчезают, т.к. имеет место глобальная ишемия вместо регионарной.

2. Различие в лечении до инфаркта миокарда. Пациенты со стенокардией получали до инфаркта антиангинальные препараты, которые могли бы уменьшить ущерб миокарда при острой окклюзии. Но когда статистический эффект антиангинального лечения был подсчитан, то это не могло объяснить различий в исходах у пациентов со стенокардией и без стенокардии. Более того, получаемые лекарственные препараты ( $\beta$ -блокаторы, нитраты, антагонисты кальция, аспирин), не вызывают и не потенцируют эффект ИП.

3. Исключение двух первых объяснений оставило третье возможное объяснение — ИП.

Kloner предположил, что ишемия, которая вызвала стенокардию, также подготовила миокард, сокращая степень повреждения, когда пациенты подверглись ишемии, продолжающейся достаточно долго и вызывающей инфаркт миокарда.

Связь стенокардии с ИП оказалась наиболее разумной.

В 2004 г. Scott Solomon и его коллеги (клиника Brigham and Womens Hospital, Бостон, Массачусетс), изучая изменение геометрии ЛЖ у лиц, перенесших инфаркт миокарда, пытались выяснить связь между предшествующей инфаркту стенокардией и скоростью ремоделирования. Scott Solomon и др. проанализировали данные ЭхоКГ у участников исследования HEART (Healing and Early Afterload Reducing Therapy). Обследовано 283 пациента, имевших информативные ЭхоКГ (1 и 90 дни). Оказалось, что у 111 больных, страдавших стенокардией в предшествовавшие ИМ 3 месяца, объем ЛЖ уменьшился за время наблюдения на 0,73 мл. Среди 172 пациентов, не отмечавших приступов стенокардии до ИМ, он увеличился на 6,8 мл ( $p=0,017$ ). Даже после поправки на возраст, пол, исходные фракцию выброса и конечно-диастолический объем, характер лекарственной терапии, предшествующая инфаркту миокарда стенокардия оставалась протективным фактором в отношении развития ремоделирования ЛЖ. Исключение составляли пациенты с

сахарным диабетом. «Предстоит изучить, связано ли это с резистентностью к прекондиционированию при сахарном диабете или с другими причинами», — заключают ученые [27, 122].

### **1.9. Механизмы «второго окна защиты»**

Впервые о существовании «второго окна защиты», как своеобразного эффекта антиинфаркта, появляющегося через 24 часа после стимула прекондиционирования, было сообщено в 1993 г. на модели кролика и собаки. Этот эффект впоследствии был подтвержден в множестве лабораторий. Механизм действия «второго окна защиты» связан с:

1. Активацией ПКС. Группа исследователей во главе с D.M. Yellon показала, что ингибитор ПКС chelerythrine, введенный немедленно после четырех циклов ИП, вызывает блокировку отсроченной защиты против инфарктирования [127]. Эта же группа ученых нашла, что аналог диацилглицерола (физиологический активатор ПКС) реализует отсроченный кардиопротективный эффект, уменьшающий ИМ у подопытных животных [127, 30]. Эти результаты доказывают, что активация ПКС вовлечена и в классическое, и в отсроченное ИП.
2. Большое количество белков, включая протоонкогены, внутриклеточные антиоксиданты, белки «теплового шока» (HSP 72), появляются после ишемической атаки. Белки «теплового шока» сначала рассматривали как посредников «второго окна защиты». И не удивительно, т.к. при нагреве обезболенных крыс и кроликов, стимулировалась выработка белков «теплового шока» и увеличивалась толерантность не только к высокой температуре, но и к ишемии через 24 часа [56, 72, 60]. Изучил поведение этих белков Marber с соавт., который предположил, что увеличение этих белков может быть вовлечено в отсроченную кардиопротективную адаптацию к тепловому и ишемическому стрессу [40]. Y.Z. Sun, X.L. Tang

и другие нашли с помощью иммуногистохимических методов повышенное количество белков «теплового шока» в ядре клетки [74, 107, 51, 31].

3. Третий возможный эффектор «второго окна защиты» — синтаза окиси азота. Группа Болли сообщила, что эндогенная выработка синтазы окиси азота защищает против ишемии через 24 часа после стимула прекондиционирования, состоящего из повторных циклов коронарной окклюзии-реперфузии [32].
4. Hochida et al исследовал деятельность антиоксидантных ферментов в сердцах собаки, подвергнутых воздействию ИП и нашел, что концентрация митохондриальной дисмутазы суперокиси марганца была значительно увеличена через 24 часа, но не в 3 часа после серии ишемических атак [60].
5. Влияние аденозина также никем из исследователей «второго окна защиты» не отвергается [62].

Привлекательность «второго окна прекондиционирования» заключается в том, что оно открывает возможность профилактического лечения пациентов высокого риска. Группа Yellon нашла, что единственный болюс аденозина, вводимый каждые 2 дня, вызывает защиту миокарда [46].

До 1993 г. большинство работ другого известного ученого Marber, работающего над проблемой ИП было сконцентрировано на первой паре часов после стимула ИП, и было ясно, что защита не длилась долго. В то время было неизвестно, что происходит через 24 часа на молекулярном уровне.

Marber и др. исследовали кроликов, подвергнутых гипертермии (42° С в течение 15 минут) или региональной миокардиальной ишемии (четыре 5-минутные окклюзии прекондиционирования). Краткий эпизод гипертермии увеличивал продукцию белка «теплового шока» (HSP). 24 часа позже кролики подверглись протоколу, воспроизводящему инфаркт миокарда. Инфаркты были вызваны 30-минутными коронарными окклюзиями с последующими 2 часами

реперфузии. Размер инфаркта миокарда был очерчен трифенилтетразолом хлоридом. И тепловой стресс, и ИП вызывали уменьшение размера инфаркта миокарда. Оба вмешательства вызывали через 24 часа повышение продукции белка «теплового шока» (HPS 72). Ассоциация между HPS 72 и уменьшением размера инфаркта была очевидна.

Ранее было установлено, что начальная стадия ИП («классическое» прекондиционирование), связанная с активацией рецепторов АТФ-зависимых К-каналов продолжается только 30-120 минут. Отсроченная стадия была выявлена через 24 часа и связывалась с продукцией белка высокой температуры (HPS 72) и характеризовалась несколько меньшим сокращением инфаркта миокарда, чем ранняя стадия. Marber ввел термины «первое окно» и «второе окно» миокардиальной защиты, чтобы описать эти две стадии. Эти термины очень быстро завоевали популярность. Главной проблемой с «первым окном» был факт «узкого» временного интервала. «Второе окно» миокардиальной защиты с более «широким» временным интервалом обещало быть полезным в плане возможности его использования [40]. Хотя Marber изучил два белка «теплового шока» (HPS 72 и HPS 60), ни у кого не было иллюзии, что это единственные белки, вызывающие ИП.

Не удивительно, что идея «второго окна» обеспечила повышение интереса к фундаментальным исследованиям в области ИП в лабораториях и клиниках многих стран мира.

Интригующая новая теория относительно выгоды предынфарктной стенокардии была предложена Andreotti [95] и др. Они показали в маленькой группе пациентов, что предыдущая ангина была связана с ранним и большим количеством случаев полной реперфузии, достигнутым тромболизисом. Эта уникальная концепция предполагает, что ИП может защитить большие коронарные артерии, делая их более восприимчивыми к тромболитической терапии. Подразумевается, что предынфарктная стенокардия может вызвать сосудистое ИП.

## 1.10. ИП миокарда человека

### 1.10.1. Исследование *in vitro*

Для того чтобы обойти очевидные проблемы этического плана, возникающие при изучении влияния ИП на сердце человека, целесообразным считалось проводить эксперименты в условиях *in vitro* на образцах миокарда, полученных от больных с ишемическими синдромами и от больных, которым показана реваскуляризация, неизбежно сопровождающаяся кратковременной ишемией (чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика — ЧТКА и операция аортокоронарного шунтирования — АКШ) [9].

Трабекулы предсердия человека, полученные при операции на сердце, помещали в инкубационный раствор, в котором моделировали условия продолжительной ишемии. Было показано, что кратковременная ишемия, предшествующая длительному ишемическому воздействию, повышает устойчивость ткани, что проявлялось в более быстром и полном восстановлении мышечного напряжения при реоксигенации [9].

На этой же модели D.M. Yellon с коллегами также показали, что аденозиновые A<sub>1</sub> рецепторы являются одним из пусковых элементов реакции адаптации [94], а конечным ее эффектором являются АТФ-зависимые калиевые каналы [114].

Кроме того, используя эту модель, они выявили, что внутриклеточные пути передачи сигнала в миокарде человека аналогичны тем, что были выявлены у животных, причем ПКС и в этом случае играет ключевую роль [114].

Другая группа ученых во главе с J.S. Ikonomidis, оценивая последствия ишемического повреждения, продемонстрировала возможность адаптации кардиомиоцитов к ишемии в культуре клеток [62].

J.S. Ikonomidis в 1997 г. работал с культурой эмбриональных миоцитов человека, помещая ее в гипоксическую среду, и, таким образом, подвергая ишемии в течение 20 минут. После этого — 20 минут реперфузии. Такова была схема подготовки миокарда к последующей 90 минутной ишемии. Предполагалось, что ишемизированные миоциты выделяют какое-то вещество в гипоксическую окружающую среду.

Часть этой среды добавляли в неподготовленную к ишемии другую культуру эмбриональных миоцитов человека, которая также подвергалась затем ишемии в течение 90 минут. Процент гибели кардиомиоцитов в обеих культурах был приблизительно одинаков. Было также выяснено, что этим веществом был аденозин, выделяемый при ишемии в достаточно высокой концентрации (14 ммоль/л). Так как эмбриональные миоциты были малодифференцированными клетками, J.S. Ikonomidis сделал вывод, что прекодиционирование — фундаментальный аспект биологии любой клетки и не ограничивается только сердцем. Правда, в сердце, непарном, жизненно важном органе, эта проблема наиболее актуальна.

### **1.10.2. Коронарная ангиопластика**

Происходит ли прекодиционирование в человеческом организме? На этот вопрос в 1990 г. ответили в своей статье известные ученые. Это произошло 4-мя годами позже после первой статьи об ИП. E. Deutsch, M.Berger, W.G. Kussmaul с коллегами [26, 120, 119] расценили пациентов, подвергающихся чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластики, как отличную модель миокардиальной ишемии. У 12 пациентов, подвергнутых ЧТКА, E. Deutsch делал 2 последовательных раздувания баллона в просвете передней нисходящей артерии, разделенных, по крайней мере, 5 минутами реперфузии.

Проводились измерения сегмента ST, давления в легочной артерии, количества лактата в коронарных синусах. В течение второго раздувания

баллона пациенты сообщили о менее выраженном ангиальном дискомфорте, на ЭКГ фиксировался меньший подъем сегмента ST (0,21 мвольт против 0,44 мвольт). Давление в легочной артерии было ниже (20 мм рт. ст. против 25 мм рт. ст.), меньше накапливалось лактата (0,03 против 0,11 ммоль/л), то есть все показатели были уменьшены. Из этого был сделан вывод, что первое раздувание баллона (первая окклюзия коронарной артерии) подготовило миокард, уменьшая серьезность последующей ишемии в течение 2-го раздувания баллона (вторая окклюзия коронарной артерии).

Во время проведения чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) показано, что если продолжительность окклюзии при раздувании баллона превышает некоторую пороговую величину, составляющую обычно от 60 до 90 секунд, степень ишемии при следующем раздувании баллона по всем показателям оказывается меньше, что указывает на формирование адаптации при первом ишемическом воздействии. И это свидетельствовало в пользу того, что ИП существует и реализуется в сердце пациента, страдающего ИБС.

### **1.10.3. Операция на открытом сердце**

Наиболее веские доказательства в пользу возможного наличия ИП миокарда человека были получены в ходе операций на сердце, при которых оценивали устойчивость его к общей ишемии [130]. Вначале несколько раз пережимали аорту с тем, чтобы моделировать повторяющиеся эпизоды общей ишемии, которые в этом случае служили в качестве адаптационного воздействия; после такой адаптации последующая ишемия [46, 131, 94, 115] продолжительностью 10 минут вызывала значительно меньшее снижение уровня АТФ в миокарде. В другом исследовании, выполненном с использованием той же модели, в качестве маркера повреждения использовали уровень тропонина Т сыворотки крови. После предварительной адаптации

общее высвобождение тропонина Т значительно уменьшалось, что свидетельствует о ее благоприятном эффекте в течение всей операции [68]. В этой модели эффекты коллатерального кровотока исчезают, т.к. имеет место глобальная ишемия вместо регионарной [131, 94, 115].

В сообщении Mentzer R.M. [109] делал попытку фармакологического preconditionирования у пациентов, которым проводится операция АКШ. Пациенты, которые получали высокие дозы аденозина, имели меньшую потребность в инотропной поддержке. Это одно из первых сообщений, где показывалось, что preconditionирование имеет прямую клиническую выгоду [109, 24].

Доказательства существования ИП миокарда человека были получены также с помощью неинвазивных методов, таких как холтеровское мониторирование ЭКГ. Следует упомянуть о работе, целью которой явилось изучение зависимости параметров ишемических эпизодов, выявленных у больных ИБС при суточном мониторировании ЭКГ и интервала времени между эпизодами. Авторы продемонстрировали, что если эпизоды ишемии следуют с интервалом времени до 60 мин от окончания предыдущего эпизода, то выраженность изменений на ЭКГ достоверно меньше по сравнению с эпизодами ишемии, идущими с интервалом времени более 60 мин от предыдущего [135].

#### **1.10.4. Возможности использования ИП**

О возможностях использования «первого окна защиты» ИП (первые 1-2 часа после серии «ишемия-реперфузия») в серии своих работ рассказали D.M. Yellon и G.F. Baxter [128].

Прежде всего, это:

1. пациенты, которым предстоит операция АКШ или интервенционные вмешательства (ангиопластика со стентированием);

2. пациенты с нестабильной стенокардией, у которых вероятно последующее длительное ишемическое событие.

В этих случаях можно обнаружить клиническую выгоду от ИП. ИП, несомненно, защищает миокард против последующего, более длинного ишемического периода. И защита эта мощна, восстанавливаема и воспроизводима. Использовать ИП возможно.

«Причина нашего оптимизма, — по мнению D.M. Yellon, — в обширных материалах по новым теоретическим подходам к кардиозащите. Научные противоречия со временем выстроились в картину изящной простоты» [128].

### **1.10.5. Варианты использования «первого окна защиты»**

1. Одним из вероятных препаратов является аденозин и его агонисты (несколько из которых синтезированы и проходят лабораторные испытания). Есть потенциальная проблема с этим подходом. Эксперименты в лаборатории Downey показали, что непрерывно вводимый аденозин (или его агонисты) ведет к потере защиты [117, 97]. Acadesine — агент, который регулирует уровень аденозина, имеет защитные свойства и стал применяться в отдельных клиниках при операциях на сердце.
2. Синтез брадикинина заметно увеличен в течение ишемической атаки и во время коронарной ангиопластики. Брадикинин, как думают, действует через V2-рецепторы, чтобы активизировать синтазу окиси азота в эндотелиальных клетках. Это повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата, который уменьшает приток кальция, спасая клетку от его перегрузки [93]. Но попытки синтезировать устойчивый аналог брадикинина пока не удалось. Интересными оказались сообщения об ингибиторах АПФ, которые предотвращают разрушение брадикинина

и, таким образом, потенцируют его деятельность. Следовательно, ингибиторы АПФ могут усиливать (через брадикинин) эффект ИП [83].

3. Открытие АТФ-зависимого К-канала также может использоваться терапевтически. Так препарат *Nikorandil* получил лицензию в некоторых странах [58].

В целом, можно сказать, что использование «первого окна защиты» ИП выигрывает время для организации реваскуляризации. Высокоэффективные стратегии по защите миокарда достаточно развиты. Это и кардиоплегические решения, и местная и системная гипотермия, и временное пережатие аорты. Использование кардиоплегических методов включает быстрый арест (остановку) сердца в диастолу, мембранную стабилизацию, гиперосмолярные растворы (чтобы предотвратить внутриклеточный отек), гипотермию [128, 97].

Дополнительные стратегии типа: непрерывной коронарной перфузии тепловой, вместо холодной кардиopleгии (чтобы избежать холодового повреждения), использование крови вместо кристаллоидов (чтобы улучшить поставку кислорода) — все доступно в настоящее время кардиохирургу. Но даже при самом тщательном интраоперационном ведении чувствительные маркеры Troponin-T и Troponin-I указывают, что некроз происходит, обосновывая тем самым необходимость дополнительной защиты [128].

Пациенты высокого риска с низкой фракцией выброса также могли бы извлечь выгоду, если степень защиты улучшить стимуляцией эндогенных клеточных адаптивных механизмов. Это также может иметь интерес в плане сохранения органа до трансплантации [128].

### **1.10.6. Клиническое значение**

Быстрая и полная реперфузия по-прежнему остается наиболее эффективным способом ограничения конечных размеров ишемического повреждения. Период времени от появления симптомов ишемии до момента

реперфузии имеет критическое значение и во многом определяет успех лечения. Адаптация, замедляющая развитие некротических изменений миокарда, увеличивает временной промежуток, в течение которого реваскуляризация может быть эффективна. Однако такой подход требует предварительной подготовки — миокард должен быть адаптирован к ишемии до ее начала. Несмотря на то, что ишемические эпизоды, как правило, возникают внезапно, существуют определенные условия, при которых, изменяя время приема лекарственных препаратов, можно обеспечить терапевтическое воздействие непосредственно перед началом развития ишемии [127].

Несмотря на существующие медикаментозные и хирургические методы лечения, примерно 9% больных нестабильной стенокардией умирают, или у них развивается инфаркт миокарда в течение 30 дней [118]. Именно этим больным может быть проведено лечение препаратами, активирующими и стимулирующими процессы адаптации в миокарде в течение нескольких дней или недель и поддерживающими сердце в этом «адаптированном» состоянии. В ранних работах было показано, что защитный эффект ИП исчезает после повторного проведения процедуры, однако D.M. Yellon с коллегами продемонстрировали, что данную тахифилаксию можно преодолеть, используя пролонгированную схему «второго окна защиты» [42]. Периодическое введение ненаркотизированным кроликам селективного агониста аденозиновых A<sub>1</sub> рецепторов поддерживало состояние адаптации в течение 10 дней, что привело к сокращению размеров зоны инфаркта почти на 50% [98].

Некоторые из больных ИБС являются кандидатами на проведение ЧТКА или АКШ, т.е. вмешательств, связанных с потенциально опасным ишемическим воздействием на миокард. Положительный эффект у этих больных может быть получен при применении медикаментозных препаратов, вызывающих состояние метаболической адаптации или потенцирующих защитный эффект первого (адаптационного) раздувания баллончика. С другой стороны, у больных стабильной стенокардией процедура ЧТКА не сопряжена с высоким

риском полной окклюзии коронарной артерии и развития инфаркта миокарда (менее 5%). Однако, принимая во внимание высокую эффективность этого способа защиты миокарда, медикаментозные препараты, обладающие свойствами индукторов адаптации, возможно, в ближайшее время станут неотъемлемой частью подготовки к процедуре ангиопластики.

Сходные осложнения могут возникнуть и при операции на сердце. Риск развития осложнений у пациентов со значительным нарушением функции ЛЖ может быть существенно снижен, если повысить степень защиты миокарда за счет активации эндогенных адаптационных механизмов.

Описано несколько случаев, в которых кардиохирурги предподготавливали стенки ЛЖ, пережимая коронарную артерию во время операции АКШ в течение нескольких минут, затем осуществлял реперфузию и только после этого приступал к шунтированию [46, 131, 94, 66].

### **1.10.7. Феномен «разминки»**

Большинство клиницистов видело пациентов, у которых развивается стенокардия при ходьбе, после остановки купируется в течение нескольких минут, а затем пациент продолжает идти без боли в груди. Этот феномен «разминки», состоящий в постепенном уменьшении ангиальных проявлений в течение дня или после умеренной физической нагрузки, может быть связан с ИП. Люди приспосабливаются к кратким ишемическим атакам [9]. Клиницисты могут предложить схему разминок, упражнений тем коронарным пациентам, которые являются физически активными. Также полезно знать, что ТФН зависит от того, была ли стадия ишемической разминки.

Феномен «разминки» наблюдается в виде 3-х вариантов:

1. Пациент останавливается на определенном уровне пороговой нагрузки, боль купируется, и в дальнейшем та же нагрузка перестает быть пороговой, но большая может вызвать стенокардию.

2. В аналогичной ситуации после купирования стенокардии пациент переносит значительные нагрузки без болей в грудной клетке.
3. Пациент не прекращает движение (нагрузку) при возникновении боли или лишь притормаживает (уменьшает уровень нагрузки), а боль проходит во время продолжающейся нагрузки. Это вариант «разминки» в виде феномена «прохождения через боль».

Механизмы этой адаптации к ишемии были изучены в экспериментах при исследовании вторичной ишемии при управляемой (вызванной электростимуляцией) тахикардии [89]. Авторам удалось продемонстрировать уменьшение тяжести изменений, вызванных ангинозным приступом, и уменьшение депрессии сегмента ST на фоне сниженного потребления кислорода миокардом во время второго эпизода ишемии. Эти данные свидетельствует о том, что в основе феномена «разминки» лежит быстрое ИП, повышающее его устойчивость к последующему ишемическому воздействию, что в целом очень напоминает адаптацию к ишемии в классическом виде [9].

Феномен «разминки» зависит от приема некоторых фармакологических препаратов. Так, например, на небольшой выборке пациентов (n=9 человек) при проведении парных ВЭМ-проб было показано положительное влияние дипиридамола, усиливающего феномен «разогрева» у больных ИБС, а также упраздняющее действие НГ на прекондиционирование [134].

С клинической точки зрения ИП выглядит более предпочтительным прекондиционирования фармакологическими средствами в условиях стабильной стенокардии по следующим причинам:

1. Внедрение веществ, потенцирующих прекондиционирование, осложнено тем, что многие из этих веществ имеют выраженные побочные действия: гемодинамические эффекты (так, аденозин вызывает значительную гипотензию у людей), аритмии (аденозин, вещества, открывающие АТФ-зависимые К-каналы), возможные канцерогенные эффекты (активаторы протеинкиназ).

2. Назначение данных препаратов оправдано в острых клинических ситуациях перед возможной глобальной ишемией (ЧТКА, операции АКШ, нестабильная стенокардия), как отсрочка перед оперативным вмешательством, так как продолжительность действия их короткая. Частое введение этих препаратов со временем ослабляет их прекодиционирующий эффект.
3. Парентеральное введение препарата усиливает риск инфекции (гепатит и т.д.).
4. Физические нагрузки у больного со стабильной стенокардией — это необходимость в повседневной жизни. Правильно подобранные специалистом и распределенные в течение суток физические нагрузки помогут оптимизировать лечение и добиться длительного периода ремиссии заболевания.

Изучение ИП объяснило и конкретизировало то, что было известно клиницистам, а именно: есть определенный контингент пациентов, которые длительно страдают стенокардией, имеют частые приступы, «тяжелое» поражение коронарного русла, но живут долго, особенно при современном адекватном лечении и правильном распределении физических нагрузок. Подводя итог обзору литературы, можно сделать следующие выводы.

## 1.11. Выводы

1. Изучение феномена ИП началось в 1986 г. с работ Murr и продолжается по настоящее время.
2. Актуальность этой проблемы не вызывает сомнения среди ученых всего мира ввиду несомненных клинических выгод и возможности его практического использования.
3. Не использован весь терапевтический потенциал феномена ИП. Необходимы схемы ведения пациентов двух групп с использованием моделей и протоколов реализации феномена ИП:
  - 1) пациенты с нестабильной коронарной клиникой, с угрозой развития инфаркта миокарда и нуждающихся в реваскуляризации, которым возможно использование фармакологического прекондиционирования.
  - 2) пациенты со стабильной стенокардией, которым предстоит плановая реваскуляризация миокарда, в частности стентирование коронарных сосудов, с возможным использованием «второго окна защиты» ишемического прекондиционирования.
4. Естественной моделью ИП с помощью физических нагрузок является феномен «разминки» и безболевого ишемия.

В этой работе автор попыталась выяснить, как проявляется феномен ИП у больных ИБС, которым предстоит операция стентирования коронарных сосудов, и решить вопрос о возможности использования в клинической практике феномена ИП. С учетом вышеизложенного представляется актуальным изучить проявления ИП на адекватной клинической модели у больных ИБС и возможности оптимизации течения и исходов интервенционных методов лечения с помощью использования феномена ИП.

Именно этому посвящена настоящая работа.

## **ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНАЛИЗИРУЕМЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ**

Для решения задач исследования, включающих изучение возможности моделирования феномена ИП у пациентов, страдающих ИБС со стабильной стенокардией напряжения, и влияния этого феномена на клиническое течение заболевания после операции стентирования коронарных сосудов использовались клинической осмотр, клинико-эпидемиологические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Исследование проводилось с 2001 по 2004 гг. на кафедре терапии ФПК и ПП (заведующая кафедрой — д.м.н., проф. Е.Д. Рождественская) Уральской государственной медицинской академии (ректор — член-корреспондент РАМН, проф. А.П. Ястребов) на базе Областного Центра Сердца и Сосудов (руководитель — к.м.н. Э.М. Идов) Областной клинической больницы № 1 г. Екатеринбург (главный врач — заслуженный врач РФ Е.В. Самборский).

Данная работа одобрена комитетом по этике научных исследований ОКБ № 1 (протокол № 32 от 21.04.2004).

### **2.1. Способ проведения сплошного обследования больных ИБС на выявление выраженности феномена ИП**

#### **2.1.1. Методика проведения и способ включения больных в исследование**

В сплошное исследование были включены пациенты, находящиеся в кардиологическом отделении Областной клинической больницы № 1 г. Екатеринбург в период с 1 сентября 2000 г. по 1 марта 2004 г., которым была проведена КАГ и коллегиально (кардиохирург, врач-интервенционист,

лечащий врач) принято решение о проведении стентирования 1-2 коронарных сосудов. В исследование не включались лица:

1. С нестабильной стенокардией и ОКС.
2. С выраженными метаболическими нарушениями (инсулинозависимый сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз, высокий уровень холестерина — выше 12 ммоль/л, хроническая почечная недостаточность, печеночная недостаточность).
3. С отсутствующим динамическим клиническим и ангиографическим контролем.
4. С многососудистым (3 и более) поражением коронарного русла.
5. Пациенты с противопоказаниями к проведению ВЭМ-пробы.

Всем больным проведена ВЭМ-проба, используемая в качестве скринингового исследования, на предмет выявления выраженности феномена ИП.

В течение периода исследования наблюдалось 208 пациентов: 196 человек со стенокардией напряжения 1-3 функционального класса и подтвержденными с помощью КАГ гемодинамически значимыми дискретными стенозами (75% и более) 1-2 коронарных артерий, а также 12 человек без клиники стенокардии с отрицательной ВЭМ-пробой и с субтотальным стенозом ПНА по данным КАГ. Наблюдения за пациентами проводились в течение 1 года. Больные были информированы о том, что они включены в исследование «Влияние ишемического прекондиционирования на клиническое течение ИБС у больных со стабильной стенокардией напряжения, подвергшихся стентированию коронарных сосудов».

За этот период состоялось 4 визита.

1 визит: после проведения КАГ, на которой выявлены изменения коронарных артерий и пациенту предложено в плановом порядке проведение стентирования коронарного сосуда. Проведена ВЭМ-проба, с помощью которой отработана индивидуально для каждого пациента

схема физических нагрузок, и определена выраженность проявления ИП.

- 2 визит: совпадает с госпитализацией в стационар. Перед проведением процедуры стентирования за 1 день проводилась ВЭМ-проба, на которой трижды давалась нагрузка. После операции стентирования и выписки из стационара пациент придерживался рекомендаций по приёму медикаментов и физическим нагрузкам.
- 3 визит: через 1 месяц после стентирования коронарного сосуда. Выявлялось клиническое состояние пациента и проводилась ВЭМ-проба.
- 4 визит: совпадал с повторной госпитализацией в стационар через 6-12 месяцев в зависимости от самочувствия больного. Проводилась ВЭМ-проба и контрольная КАГ, по результатам которой были даны рекомендации и выработана дальнейшая тактика ведения больного.

Данные проведенных исследований заносятся в базу данных и в специальную карту. В карте нашли отражения клинические симптомы ИБС: функциональный класс и давность стенокардии, наличие инфарктов миокарда и артериальной гипертонии в анамнезе. Кроме того, заносятся в карту сведения касались возраста, пола, трудоспособности пациента, дат и данных проведенных КАГ, стентирования, ВЭМ-проб, оценки липидного спектра и показателей свертываемости крови.

### 2.1.2. Клиническая характеристика больных с ИБС

Всего отобрано и обследовано 196 пациентов в возрасте от 37 до 72 лет, имеющих стенокардию напряжения.

Таблица 2

#### Возрастно-половой состав больных ИБС, принявших участие в исследовании

Возраст (лет)	Мужчины	Женщины	Всего
37-45	12 (6,1%)	1 (0,5%)	13
46-50	54 (27,6%)	18 (9,2%)	72
51-55	58 (39,6%)	23 (11,7%)	81
56-60	11 (5,6%)	7 (3,6%)	18
Старше 60	7 (3,6%)	5 (2,6%)	12
Всего	142 (72,4%)	54 (27,6%)	196

Как видно из Табл. 2, мужчины составили 2/3 пациентов. Они преобладали во всех возрастных категориях. В целом, наибольшая группа обследованных пациентов находилась в возрасте старше 46 лет, что соответствует возрастному составу больных ИБС. Уменьшение количества больных в группе старше 60 лет объясняется наличием в этой возрастной категории чаще встречающегося 3-сосудистого поражения коронарного русла и сопутствующих заболеваний, не позволивших данным пациентам включить в исследование.

Отдельную группу составили 12 человек (из них 1 женщина и 11 мужчин в возрасте от 48 до 56 лет), имеющих субтотальные, гемодинамически значимые стенозы ПНА без развития коллатерального кровообращения с отрицательной ВЭМ-пробой и отсутствием клиники стенокардии. В анамнезе у 7 был инфаркт миокарда без зубца Q. В постинфарктном периоде — отрицательная ВЭМ-проба и отсутствие клиники стенокардии. Учитывая, что у

этой группы пациентов высок риск развития ИМ с зубцом Q и с большим объемом поражения миокарда, а также высок риск жизнеопасных аритмий, коллегиально с кардиохирургом и врачом ангиографического центра принято было решение о стентировании ПНА.

Феномен ИП у больных, страдающих ИБС может быть выражен в разной степени, в зависимости от которой больные распределены в 2 группы:

1. Пациенты, у которых по данным ВЭМ-пробы и Холтеровского (суточного) мониторинга ишемические изменения на ЭКГ опережают появление болей в грудной клетке или совпадают с ними. Они имеют безболевою ишемию, в силу чего переносят большие физические нагрузки, реже принимают нитроглицерин, и наиболее склонны к ИП. В исследовании таких пациентов было 118.
2. Пациенты, у которых по данным ВЭМ-пробы типичные ангинозные приступы опережают появление ишемических изменений на ЭКГ, или такие изменения вообще отсутствуют. Такие пациенты гораздо менее склонны к ИП, каждая ишемическая атака у них сопровождается болью. Они стремятся избегать физических нагрузок и чаще принимают нитроглицерин. В исследовании таких пациентов было 78.

Из приведенных данных (Табл. 3) видно, что большинство больных в обеих группах были мужского пола (75,8% и 76,1% соответственно), среди факторов риска в приблизительно равном проценте случаев (68,4% и 66,7%) отмечалась артериальная гипертензия и инфаркт миокарда в анамнезе (21,1% и 20,5% соответственно). Стентированию подвергались преимущественно больные с III ФК.

Для определения функционального класса использовалась классификация Канадской ассоциации кардиологов [5].

Безболевая ишемия встретилась только у пациентов 1 группы.

**Исходные клинические показатели**

Показатели	Группа 1 n=118	Группа 2 N=78	P
Возраст	52,9±5,4	54,1±5,2	0,124
Мужской пол	86 (75,8%)	59 (76,1%)	0,902
Артериальная гипертония	81 (68,4%)	52 (66,7%)	0,926
Курение	67 (56,8%)	42 (53,8%)	0,790
Нормальный уровень ХС (до 5,2 ммоль/л)	78 (66,1%)	49 (62,8%)	0,748
Повышенный уровень ХС (От 5,2 до 6,2 ммоль/л)	32 (26,1%)	25 (32%)	0,463
Высокий уровень ХС (От 6,2 до 12 ммоль/л)	8 (7,8%)	4 (5,2%)	0,675
Инфаркт миокарда в анамнезе	25 (21,1%)	16 (20,5%)	0,938
ФВ ЛЖ, %	55,4±25,8	54,8±23,4	0,869
Стенокардия напряжения на момент стентирования.			
I ФК	3 (2,5%)	2 (2,6%)	0,674
II ФК	35 (29,7%)	25 (32%)	0,854
III ФК	74 (62,7%)	51 (65,4%)	0,816
Безболевая ишемия	6 (5,1%)	0	0,109

Наиболее часто процедуру стентирования проводили на передней нисходящей артерии (ПНА) — 75,4% и 74,4%, затем на правой коронарной артерии (ПКА) — 14,4% и 17,9% и реже на левой огибающей артерии (ЛОА) — 10,2% и 7,7% случаев, соответственно (Табл. 4).

Достоверных различий по частоте поражения коронарных артерий и объему поражения коронарного русла в группах не выявлено. Анализ

морфологического типа поражения сосудов по классификации АНА/АСС не показал достоверных различий в двух группах пациентов. Исследуемые группы не отличались по исходному диаметру стенозированного сегмента перед процедурой ( $p>0,05$ ) (Табл. 4).

Тип поражения коронарных сосудов в обеих группах был также однороден и разделен, согласно Классификации стенозов рабочей группы Американской Ассоциации сердца (1988 г.) — АНА/АСС.

Тип А — (высокая вероятность успешной ангиопластики, низкий риск вмешательства):

Дискретные, <10 мм длиной, концентрические, доступные, проксимальные, расположенные в неизогнутом сегменте, имеющие ровный контур, не содержащие кальция, не окклюзирующие, не устьевые, не вовлекающие крупную ветвь, не содержащие тромба.

Тип В — (вероятность успешной ангиопластики >60%, умеренный риск вмешательства)

Протяженные 10-20 мм длиной, эксцентрические, изогнутость сегмента >40°, <90°, имеющие неровный контур, содержащие умеренное количество кальция, устьевые, бифуркационные, имеющие небольшой тромб, окклюзирующие не более 3 месяцев.

- окклюзирующие В1 — стенозы, имеющие 1 из перечисленных признаков.
- В2 — стенозы, имеющие 2 и более признаков.

Тип С — (невысокая вероятность успешной ангиопластики, высокий риск процедуры).

Диффузные, >20 мм, изогнутость сегмента >90°, окклюзирующие более 3-х месяцев, расположенные в шунтах, значительно кальцинированные [25].

Как видно из таблицы 4, у максимального количества больных стеноз коронарных артерий был типа А и В1 85,6% и 87,1% в первой и второй группах соответственно. Это объясняется наибольшим успехом при стентировании этих типов стенозов коронарных артерий. В меньшем проценте случаев подвергнуты стентированию стенозы коронарных артерий типа В2 в первой и второй группе 13,6% и 11,6% соответственно. Наименьшее количество больных в группе больных, имеющих стенозы типа С — 2 и 1 пациент в первой и второй группах соответственно. По количеству пораженных артерий и выраженности стенозов в двух группах различия недостоверны ( $p > 0,05$ ).

У всех пациентов также оценивалось коллатеральное кровообращение по классификации, принятой рабочей группой Американской ассоциацией сердца в 1988 г. под редакцией В. Meiner.

Классификация коллатерального кровообращения (В. Meiner)

0 степень — отсутствие коллатерального кровотока

I степень — видны приводящие коллатеральные сосуды

II степень — фрагментарное заполнение «артерии-реципиента»

III степень — «тугое» заполнение «артерии-реципиента» на всем протяжении.

Как видно из таблицы 4, по степени коллатерального кровообращения достоверно пациенты двух групп не отличались ( $p > 0,05$ ).

## Некоторые данные КАГ пациентов, включенных в исследование

Показатели	Группа 1 n= 118	Группа 2 n= 78	P
Количество поражённых артерий			
одна	115 (97,4%)	76 (97,3%)	0,680
две	3 (2,6%)	2 (2,7%)	0,680
Локализация поражения			
ПНА	89 (75,4%)	58 (74,4%)	0,992
ПКА	17 (14,4%)	14 (17,9%)	0,367
ЛОА	12 (10,2%)	6 (7,7%)	0,734
Тип поражения (АНА/АСС)			
класс А/В1	101 (85,6%)	68 (87,1%)	0,931
класс В2	16 (13,6%)	9 (11,6%)	0,846
класс С	2 (1,7%)	1 (1,3%)	0,711
Референтный диаметр, мм	3,07±0,54	3,06±0,46	0,894
Диаметр стеноза, %			
Перед процедурой	92±10	93±15	0,576
После процедуры	15±14	14±13	0,615
Длина стеноза, мм	14±5,0	13±4,0	0,140
Коллатеральное кровообращение			
0 степень	112 (94,9%)	72 (92,3%)	0,661
I степень	4 (3,39%)	3 (3,84%)	0,820
II степень	1 (0,85%)	2 (2,56%)	0,719
III степень	1 (0,85%)	1 (1,28%)	0,665

Таким образом, были подобраны две однородные группы пациентов: по возрасту, полу, клинике, степени поражения коронарных сосудов, методу

стентирования (прямое), которым имплантированы стенты одной фирмы. Единственным отличием был тип реакции на физическую нагрузку.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Биохимические методы исследования**

Для определения достоверного диагноза и выявления сопутствующей патологии все больные проходили тщательное клинико-лабораторное и инструментальное обследование в условиях кардиологического отделения Областной клинической больницы № 1 г. Екатеринбурга.

Динамическое наблюдение включало: повторный осмотр, изучение общепринятых лабораторных показателей крови, липидного спектра, анализов мочи, проведение повторных инструментальных методов исследования: ВЭМ-пробы, Холтеровское (суточное) мониторирование, ЭхоКГ, КАГ. При необходимости проводились консультации невролога, сосудистого хирурга, окулиста. В диагностически сложных случаях больные консультировались д.м.н. Е.Д. Рождественской, д.м.н. В.П. Дитятевым, зав. АГЦ С.Д. Чернышевым, зав. кардиохирургическим отделением К.В. Кондрашовым.

Лабораторные методы исследования осуществлялись в лабораторном отделении ОКБ № 1 врачами: Н.И Власовой и Л.Н. Горюновой (зав. отделением В.В. Беспалова, научный руководитель д.м.н. проф. В.В. Базарный). Они включали определение общего холестерина,  $\alpha$ -холестерина, уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), уровень липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПНВ), триглицеридов.

Определение уровней общего холестерина [113], триглицеридов [39] проводилось ферментативным методом с использованием наборов Liquick Cor-CHOL 60, кат. No 2-204, Liquick Cor-CHOL 120, кат. No 2-205, CORMAY HDL, кат. No 2-053, Liquick Cor-TG 60, кат. No 2-253, Liquick Cor-TG 120, кат. No 2-

254 фирмы CORMAY, г. Люблин. Результаты уровней общего холестерина и триглицеридов регистрировались при длине волны 500 нм на многоканальном биохимическом анализаторе «Ливия» фирмы CORMAY. Результат уровня  $\alpha$ -холестерина регистрировались при длине волны 500 нм на полуавтоматическом фотометре «Cormay multi». Оценка результатов была количественной. Ниже приведены нормальные значения, согласно инструкции производителя.

Нормальные значения общего холестерина:

Мужчины/женщины	120-200 мг% (3,1-5,2 ммоль/л)
Стандартный уровень риска	200-260 мг% (5,2-6,8 ммоль/л)
Высокий уровень риска	выше 260 мг% (6,8 ммоль/л)

Нормальные значения триглицеридов:

Женщины	35-135 мг/дл (0,40-1,54 ммоль/л)
Мужчины	40-160 мг/дл (0,45-1,82 ммоль/л)

Таблица 5

### Нормальные значения $\alpha$ -холестерина.

	Мужчины		Женщины	
	(мг%)	(ммоль/л)	(мг%)	(ммоль/л)
Нормальные значения	>55	>1,42	>65	>1,65
Стандартный риск	35-55	0,9-1,42	45-65	1,16-1,68
Высокий риск	<35	<0,9	<45	<1,16

Уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) определяли расчетным способом по формуле Фридвальда:  $\text{о.ХС} - \alpha\text{-ХС (ЛПВП)} - \text{ТГ} / 2,18$  [8]. Коэффициент атерогенности вычислялся по А.Н. Климову:  $\text{о.ХС} - \alpha\text{-ХС} / \alpha\text{-ХС}$  [11].

**Показатели липидного спектра у больных ИБС в 1 и 2 группах**

Показатель липидного спектра	Средний уровень показателя липидного спектра		Р
	Больные 1 группы	Больные 2 группы	
Общий ХС (ммоль/л)	5,4±2,3	5,3±2,1	0,758
Триглицериды (мг/дл)	148±26	150±28	0,610
ХС ЛПНП	4,2±1,81	3,9±1,92	0,269
ХС ЛПВП	1,20±0,9	1,14±0,78	0,631
Коэффициент атерогенности	2,9±1,82	2,8±1,79	0,705

Как видно из Табл. 6 достоверных различий в показателях липидного спектра между двумя группами не выявлено.

### 2.2.2. Методы исследования системы гемостаза

Исследование системы гемостаза проводилось в лаборатории Клинической гемостазиологии Областной клинической больницы № 1.

Для оценки гемостаза использовали аппаратный метод — тромбоэластографию на гемокоагулографе ГКГМ 4-02, а также пробирочные методы.

По данным тромбоэластографии оценивали общую коагуляционную способность крови:

а) методом рекальцификации цитратной крови по Н. Hartert в условиях низкоконтактной активации с созданием дефицита конечной концентрации ионизированного кальция для выявления скрытой гиперкоагуляции [В.А. Суханов и соавт. 1985; 1986],

б) методом рекальцификации цитратной крови по Н. Hartert в условиях высококонтактной активации каолином (активированное время свертывания крови). (В.А. Суханов и соавт. 1985, 1986).

Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз оценивали следующими методами:

а) подсчет числа тромбоцитов в периферической крови методом фазово-контрастной микроскопии по С. Brecher (1953);

б) оценка прокоагулянтной активности тромбоцитов по величине индекса тромбоцитарной активности (модификация метода R.S. Vura, C.E. Speicher) (ПАТ), рассчитываемого по следующей формуле:

$$\frac{PPP - PRP}{PPP} \times 100\%$$

, где:

PPP — время рекальцификации бедной тромбоцитами плазмы (с); PRP — время рекальцификации богатой тромбоцитами плазмы (с) (R.S. Vura, C.E. Speicher, 1975).

Внешний механизм системы гемостаза оценивали по величине протромбинового времени (ПТВ) с использованием набора реактивов «Thrombotest» фирмы «Nycomed» (Норвегия) по прилагаемой к нему номограмме для подсчета международного нормализованного отношения (МНО) по международному индексу (ISI).

О наличии внутрисосудистого свертывания крови судили по концентрации в плазме фибрин-мономеров и ранних продуктов деградации фибрина, применяя для их определения метод серийных разведений протамин-сульфата (реактив фирмы Merck) (V. Gurevich, B. Hutchinson, 1971).

Мониторирование действия терапии пероральными антикоагулянтами проводится определением протромбинового времени (ПТВ, или в английской транскрипции PT). ПТВ повышается в ответ на депрессию трех из четырех витамин К-зависимых прокоагулянтных факторов свертывания (протромбин, VII, X). Исследование проводится смешиванием кальция и тромбопластина в цитратной плазме.

Стандартизацию ПТВ проводили в соответствии с системой калибровки — линейной связи между логарифмом соотношения ПТВ, полученного из различных исследований, а также на основании анализа тромбопластинов. Эта калибрационная модель известна, как Международное Нормализованное Отношение (МНО, или в английской транскрипции INR), адаптированное Всемирной Организацией Здравоохранения в 1982 г. и используемое для стандартизации описания ПТВ преобразованием индекса ПТВ, определенного конкретным тромбопластином в МНО (возведение индекса ПТВ, где индекс ПТВ — это отношение тромбопластинового времени пациента, к тромбопластиновому времени нормальной плазмы, в степень, соответствующую Международному Индексу Чувствительности для каждого тромбопластина — ISI). ISI — это степень отводов данного тромбопластина на снижение витамин-К зависимых факторов. Более низкий ISI, более способный к ответу реагент и более близкий к INR будет индексом ПТВ.

Все больные получали:

- 1) плавикс 75 мг ежедневно за 3 дня до стентирования и в течение 1 — 3-8 месяцев в зависимости от показателей свертываемости крови и финансовых возможностей.
- 2) аспирин-кардио 300 мг 1 раз в день в течение 12 месяцев после стентирования.

Контроль INR (норма 1.00-1.08, терапевтический диапазон 1.47-2.1), PT (норма 70-100%, терапевтический диапазон 15-30%) и прокагуляторной активности тромбоцитов (норма 50-70%) проводился в динамике:

- 1) непосредственно после стентирования перед выпиской;
- 2) через 1 месяц приема плавикса и аспирина-кардио с корректировкой дозы;
- 3) перед контрольной КАГ.

### 2.2.3. Инструментальные методы исследования

Инструментальные методы исследования включали:

1. стандартную электрокардиографию;
2. ВЭМ-пробу;
3. Холтеровское (суточное) мониторирование ЭКГ;
4. эхокардиографию;
5. коронарографию.

Регистрация стандартной ЭКГ осуществлялась на шестиканальном электрокардиографе «Sicard» (SIEMENS). Анализ проводился в отделении функциональной диагностики ОКБ № 1 (зав. отделением к.м.н. Кочмашева В.В.), врачами С.В. Сухаревой, Л.Я. Мезенцевой, А.А. Хмелевой.

ВЭМ-проба в динамике проводилась автором на аппаратах ВЭ-05 «Ритм» (Украина) и EM 840 (Siemens, Германия). Регистрация ЭКГ при этом осуществлялась на аппарате ЭКГ Sicard 460. Диагностически сложные случаи консультированы к.м.н. А.И. Коряковым.

Нагрузочное тестирование проводилось трижды в разные сроки:

- 1-ый раз после диагностической КАГ с целью выявления времени появления ишемических изменений на ЭКГ и сопоставления их с временем появления болевых ощущений в грудной клетке. Таким образом, было сформировано 2 группы больных.
- 2-ой раз через 1 месяц после проведения стентирования коронарного сосуда с целью определения клинической эффективности проведенного стентирования.
- 3-ий раз через 6-12 месяцев в зависимости от клинических проявлений заболевания. Выявлялось наличие (отсутствие) стенокардии и изменений на ЭКГ. При этом давалась субмаксимальная физическая нагрузка с использованием нормативов ЧСС при максимальной и субмаксимальной физических нагрузках предложенных Andersen и

соавт. (1970 г.) и рекомендованных к применению Комитетом экспертов ВОЗ (Табл. 7).

Таблица 7

**ЧСС при разных уровнях потребления кислорода во время физической нагрузки**

% от максимальной нагрузки	Возраст, годы									
	20-29		30-39		40-49		50-59		60-69	
	М.	Ж.	М.	Ж.	М.	Ж.	М.	Ж.	М.	Ж.
	ЧСС в минуту									
75%	160	166	155	149	151	153	144	144	139	140
100%	195	198	187	189	178	179	170	172	162	162

Проба проводилась в положении сидя в седле велоэргометра. Использовалась ступенчатая непрерывно возрастающая нагрузка. Длительность каждой ступени нагрузки обычно составляла 3 минуты, начальный уровень нагрузки 300 кгм/мин (50 Вт). Последующие уровни нагрузки увеличивались на 150 кгм/мин (25 Вт) (2). Автор стремилась к проведению пробы на «чистом» фоне, чтобы исключить влияние лекарств на ее результаты. С этой целью перед проведением пробы отменялись нитраты пролонгированного действия за 8-12 часов,  $\beta$ -блокаторы, антагонисты кальция, мочегонные — за 24-36 часов. ВЭМ-проба проводилась не ранее, чем через 2 часа после еды.

Критериями прекращения пробы служило:

1. достижение 75% возрастной ЧСС;
2. развитие типичного приступа стенокардии;
3. появление угрожающих нарушений ритма (пароксизмальная тахикардия, залповая желудочковая экстрасистолия и.т.д.);
4. блокада ножек пучка Гиса, А-В блокады;
5. ишемические смещения сегмента ST;

6. повышение систолического АД выше 220 мм рт. ст., диастолического — более 120 мм рт. ст., снижение систолического АД на 20 мм рт. ст.;
7. появление неврологической симптоматики (головокружение, нарушение координации движений и т.д.);
8. возникновение перемежающейся хромоты;
9. появление выраженной одышки или приступа удушья;
10. отказ больного от дальнейшего проведения пробы. [1, 2, 3].

Для контроля за ЭКГ использовались двухполюсные отведения по Небу. Методика наложения электродов производилась по стандартной методике [16]. Величина смещения сегмента ST измерялась относительно изоэлектрической линии. В случае если в исходном состоянии сегмент ST был смещен относительно изоэлектрической линии вверх или вниз, его дальнейшие изменения оценивались по отношению к исходному состоянию.

Критерии оценки ишемии по данным ВЭМ-пробы.

Оценивалось смещение сегмента ST как по точке J (точка пересечения восходящего колена зубца S с сегментом ST) так и по точке i на сегменте ST (отстает от точки J на 0,08 с). Именно высота h (расстояние от изоэлектрической линии до точки i) — служила главным показателем функциональной пробы.

1. Значение высоты h 1 мм и более при горизонтальной и косонисходящей депрессии сегмента ST ишемия считалась достоверной.
2. В случаях отсутствия зубца S (корытообразное смещение сегмента ST) — за существенное принималось отстояние надира (дна) сегмента ST, равное 1 мм.
3. Медленное косовосходящее смещение сегмента ST, при котором конец сегмента ST, отстоящий от точки J на 0,08 с (т.е. в точке i) должен быть ниже изоэлектрической линии более чем 1 мм.
4. У больных с зубцом Q и комплексом QS (т.е. с рубцовыми изменениями миокарда)

- А) смещение сегмента ST вверх при нагрузке на 1мм и более;
- Б) переход комплекса QRS (необходимо наличие зубца R более 1мм) в комплекс QS;
- В) появление отсутствовавшего до нагрузки зубца Q шириной 0,03 с, амплитудой 1мм и более;
- Г) увеличение амплитуды зубца Q в 2 раза и более (при исходном, до нагрузки зубца Q более 2 мм);
- Д) уширение зубца Q или комплекса QS на 0,02 с и более;
- Е) Снижение амплитуды зубца R на 50% при исходном 5-10 мм, увеличение амплитуды зубца R на 100% при исходном 5-10 мм. [21]

Методика воспроизведения ИП заключалась в проведении ВЭМ-пробы по стандартному протоколу с нагрузкой, непрерывно и постепенно нарастающей до появления коронарных болей и/или типичных ЭКГ-признаков ишемии. Затем больному предлагалось отдохнуть до восстановления ЭКГ и исчезновения болей. После чего проба повторялась так, как было описано выше, еще 2 раза с интервалом 2-10 минут в зависимости от времени восстановления клинических и ЭКГ-признаков. Нитроглицерин не использовался. Таким образом, моделировалась ишемия-реперфузия, реализующая эффект ИП. Подобный вариант нагрузочного тестирования можно считать адекватной моделью ИП, реализующей ишемический тренинг миокарда.

Холтеровское (суточное) мониторирование ЭКГ с компьютерной обработкой осуществлялось автором в кардиологическом отделении ОКБ № 1 (зав. отделением А.И. Иофин). В диагностически сложных случаях результаты мониторирования ЭКГ консультировались зав. кардиологическим отделением А.И. Иофиным и врачом к.м.н. А.И. Коряковым.

С этой целью использовались трехканальная система «RT 1000 Holter Recorder Quick Reference» фирмы «Circadian» (США), семь одноразовых

электродов «MEDEQ®» фирмы «GNOSIS GmbH» (Австрия), энергоемкая 9-вольтовая батарейка прямоугольной формы (Energizer Alkaline, Duracell Alkaline), высококачественная аудиокассета 90 минут, бумага для лазерного принтера (Data Copy, формат А4, плотность 80-100 г/м<sup>2</sup>). Электроды фиксировались в следующих точках на поверхности тела: белый («-», 1 канал) - во II межреберье слева от грудины, красный («+», 1 канал) — в V межреберье по левой передней подмышечной линии, коричневый («-», 2 канал) во II межреберье справа от грудины, черный («+», 2 канал) — в IV межреберье по левому краю грудины, оранжевый («-», 3 канал) — по левой паравerteбральной линии на уровне угла лопатки, синий («+», 3 канал) — по правому нижнему краю грудины, зеленый — в V межреберье по левой среднеключичной линии.

Во время исследования предлагалось вести дневник с указанием времени появления болевых эпизодов и неритмичных сердцебиений и описанием нагрузок, выполняемых при этом. По результатам ХМ устанавливались частота, выраженность и продолжительность эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, суммарная их длительность за сутки, условия и время возникновения, выявлялись эпизоды аритмии.

60 больным из первой группы и 3 больным из второй группы проведено ХМ ЭКГ с включением обычных для пациента физических нагрузок (ФН), при которых возникает приступ стенокардии. Возникающие приступы стенокардии исследуемый купировал НГ. В удобное пациенту время, выбранное им самим (чаще всего в 9-00, 12-00, и 18-00), строго с его согласия, предлагалось «смоделировать» механизм прекодиционирования серией (2-3) ФН до появления при каждой нагрузке загрудинных болей с последующим самопроизвольным купированием (без использования НГ). Интервалы между болевыми эпизодами в серии составляли 5-10 минут.

ХМ проводилось после ВЭМ-пробы, благодаря чему было известно, при каких нагрузках появляется приступ стенокардии и (или) безболевой ишемии. Поэтому до проведения ХМ каждому больному были даны рекомендации по

темпу ходьбы, времени отдыха между нагрузками. Серийная физическая нагрузка проводилась в присутствии и под контролем автора.

Проведение ХМ в большем проценте случаев в первой группе пациентов объясняется тем, что в этой группе ишемические изменения на ЭКГ выражены в большей степени и поэтому интерпретация результатов длительности, распределения ишемии в течение суток упрощается.

ЭхоКГ исследование осуществлялось в отделении функциональной диагностики врачом С.В. Сухаревой. Использовался аппарат «Toshiba SSA – 270А» с секторальным датчиком (частота 2,5 МГц). Анализировались сократительная функция ЛЖ, определялась степень поражения миокарда (наличия зон акинезии, гипокинезии, аневризмы ЛЖ), структура створок, размеры камер сердца, тип трансмитрального потока (импульсный и непрерывный доплер), производилось измерение скоростей потоков, площади левого атриовентрикулярного отверстия, определение степени регургитации, оценка диастолической функции левого желудочка.

ЭхоКГ исследованию подверглись 100% всех включенных в исследование больных.

Коронароангиографическое исследование проводилось в ангиографическом отделении (зав. отделением Е.В. Перепелова, с 2003 г. — С.Д. Чернышев) врачами С.Д. Чернышевым, Л.В. Кардапольцевым, А.Г. Мизиным, В.П., В.П. Федорченко, В.Е. Шерстобитовым. Стентирование коронарных сосудов проводилось врачами С.Д. Чернышевым и Л.В. Кардапольцевым. С этой целью использовался ангиографический комплекс «Nicoг Coroscor» (SIEMENS) и комплекс «Integris allura 5000» (PHILIPS). КАГ позволила получить информацию о рентгенологической анатомии коронарного русла, типе коронарного кровообращения, о локализации, распространенности, типе стеноза, о наличии коллатералей. Во время исследования применялась следящая аппаратура «Schwarzer Hemodynamic 5000» (PHILIPS). Результаты

рентгеновского исследования оценивались в произведенных стандартных позициях.

Математическую обработку результатов проводили на компьютере Pentium IV с применением программ «Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz» и «Microsoft® Excel 2002», а также с помощью программного обеспечения станции «Easy Vision».

Все результаты представляли в виде среднеарифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ), а также в процентах.

Учитывая, что стенты отличаются друг от друга покрытием, для упрощения интерпретации результатов стентирования в исследования включены только пациенты, которым имплантированы стенты одной фирмы BX Velocity™ (Cordis, Johnson & Johnson), Sonic™ (Cordis, Johnson & Johnson).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов статистического анализа. При сравнении количественных признаков в двух выборках использовался непарный критерий Стьюдента, при сравнении долей в двух выборках — z-критерий. Анализ качественных признаков проводился с помощью таблиц сопряженности (критерий  $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса на непрерывность [20]. Различия считались достоверными при значении вероятности ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу  $P < 0,05$ .

## **ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДВУХ ГРУППАХ**

Внедрение стентирования венечных артерий в клиническую практику открыло новые возможности для полноценного и долгосрочного восстановления кровотока. Между тем на многие вопросы, касающиеся стентирования коронарных сосудов ответа пока нет.

Наиболее важные из них:

1. полноценность восстановления просвета сосудов,
2. долгосрочность полученных результатов,
3. частота рестенозов,
4. клинический прогноз заболевания.

Целью исследования явилось изучить отдаленные результаты стентирования на частоту рестенозов и клинический прогноз заболевания в зависимости от степени выраженности феномена ИП, выявленного при проведении ВЭМ-пробы и Холтеровского (суточного) мониторирования.

### **3.1. Сравнительная характеристика результатов серийных ВЭМ-проб**

Для уточнения влияния НГ (широко используемого препарата при поведении ВЭМ-пробы) на реализацию ИП у каждого пациента перед включением его в ту или иную группу проводились скриннинговые ВЭМ-пробы с приемом НГ и без него. Пробы проводились в разные дни и подготовка к ним была однотипна (см. главу 2).

Как следует из таблицы 7 и диаграммы 1, если повторная велоэргометрия проводилась после приема НГ, ТФН к третьему нагрузочному тестированию увеличилась лишь в 17 (8,7%) случаях и уменьшилась (либо осталась прежней)

в остальных 179 (91,3%) случаях. Эта закономерность прослеживалась в обеих группах, хотя увеличение переносимости физических нагрузок наблюдалось в большей степени в 1 группе пациентов ( $P < 0,028$ ). В то время как при повторном нагрузочном тестировании без приема НГ, ТФН возрастала у 103 (52,6%) из 196 пациентов и, что примечательно, — у 82 (69 %) пациентов, которые при первичном тестировании демонстрировали возможную безболевою ишемию ( $P < 0,001$ ).

Таблица 8

**Динамика толерантности к физическим нагрузкам (ТФН) в различных группах пациентов при повторных нагрузочных пробах ТФН к третьей нагрузочной пробе с приемом НГ**

ТФН	I группа (118 пациентов)		II группа (78 пациента)		P
	Число	Процент	Число	Процент	
Увеличилась	15	12,7%	2	2,6%	0,028
Уменьшилась или осталась прежней	103	87,3%	76	97,4%	0,029
Всего	118	100,0%	78	100,0%	

**ТФН к третьей нагрузочной пробе без приема НГ**

ТФН	I группа (118 пациентов)		II группа (78 пациента)		P
	Число	Процент	Число	Процент	
Увеличилась	82	69,4%	21	26,9%	<0,001
Уменьшилась или осталась прежней	36	30,6%	57	73,1%	<0,001
Всего	118	100,0%	78	100,0%	

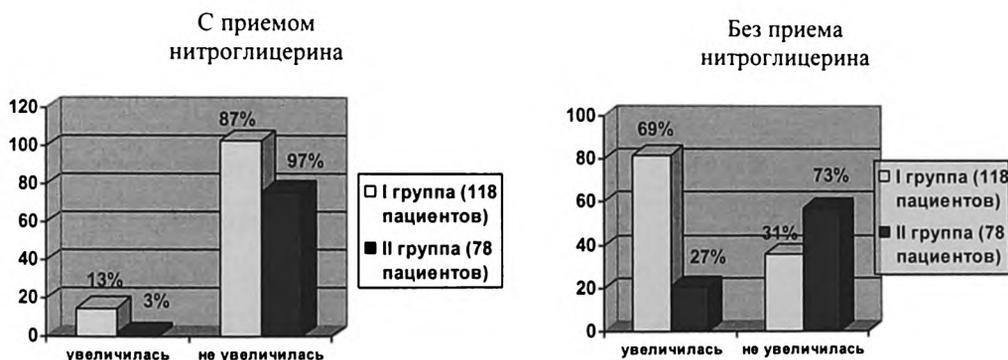
Как видно из диаграммы (Рис. 4), если серийная ВЭМ-проба проводилась с приемом НГ, то к третьей нагрузочной пробе прирост ТФН был незначителен и составил 12,7% и 2,6% в 1 и 2 группах соответственно ( $P < 0,028$ ). У

остальных пациентов ТФН осталась прежней или даже уменьшилась в 87,3% и 97,4% соответственно в 1 и 2 группах ( $P<0.029$ ).

Если серийная ВЭМ-проба проводилась без приема НГ, то к третьей нагрузочной пробе прирост ТФН был заметно выше в обеих группах, причем в 1 группе он составил 69,4%, а во 2 группе — 26,9% ( $P<0.001$ ). ТФН не увеличилась (уменьшилась или осталась прежней) в 30,6% и 73,1% в 1 и 2 группах соответственно ( $P<0.001$ ).

Рисунок 4

### Динамика толерантности к физическим нагрузкам (ТФН) в различных группах пациентов при повторных нагрузочных пробах



В снижении сегмента ST также прослеживалась закономерная динамика (Табл. 9). При этом увеличение ТФН сопровождалось меньшей продолжительностью ишемической боли, уменьшением восстановительного периода с  $420\pm 23$  до  $240\pm 26$  секунд ( $P<0.001$ ), меньшей степенью депрессии сегмента ST в обеих группах с  $2,1\pm 0,8$  до  $1,2\pm 0,2$  мм ( $P<0.001$ ), увеличением средней максимальной мощности нагрузки (Вт) с  $75,8\pm 10,6$  до  $99,3\pm 11,2$  Вт ( $P<0.001$ ), и, соответственно, продолжительности нагрузки с  $240\pm 84$  до  $368\pm 95$  секунд ( $P<0.001$ ).

Наблюдалось также увеличение максимальной ЧСС со  $135 \pm 15$  до  $150 \pm 16$  ударов в минуту ( $P < 0.001$ ) и двойного произведения (ЧСС уд/мин - 1 САД - 10) с  $193 \pm 11,4$  до  $235 \pm 13,6$  ( $P < 0.001$ ).

Таблица 9

**Сравнительная характеристика ВЭМ-пробы после первой и последующих нагрузочных проб без приема НГ в двух группах при увеличении ТФН (n=103 человека)**

Параметры	Первая проба	Последующие пробы	P
Средняя максимальная мощность нагрузки (Вт)	$75,8 \pm 10,6$	$99,3 \pm 11,2$	$< 0,001$
Продолжительность нагрузки (с)	$240 \pm 84$	$368 \pm 95$	$< 0,001$
Максимальная ЧСС (уд/мин)	$135 \pm 15$	$150 \pm 16$	$< 0,001$
Максимальная депрессия сегмента ST (мм)	$2,1 \pm 0,8$	$1,2 \pm 0,2$	$< 0,001$
Количество отведений с депрессией сегмента ST > 1 мм	$3 \pm 1$	$2 \pm 1$	$< 0,001$
Восстановительный период (с)	$420 \pm 23$	$240 \pm 26$	$< 0,001$

Если ТФН при серийной ВЭМ-пробе не увеличивалась, то различий при интерпретации ЭКГ и клинике не выявлено.

### **3.2. Сравнительная характеристика результатов холтеровского (суточного) мониторинга**

У 63 из тестируемых пациентов проведено холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ по стандартной методике с включением обычных для пациента физических нагрузок (ФН), при которых возникают приступы стенокардии. Возникающие приступы стенокардии пациенты купировали НГ. В удобное для пациента время, строго с его согласия, предлагалось «смоделировать» механизм прекондиционирования серией (2-3) ФН до

появления при каждой нагрузке загрудинных болей (незначительных по интенсивности — слабее обычных и менее продолжительных — не более 2-3 минут) с последующим самопроизвольным купированием (без использования НГ). Интервалы между болевыми эпизодами в серии составляли 5-10 минут. В случае возникновения длительного — больше 3 минут или интенсивного приступа стенокардии пациент пользовался НГ.

60 пациентов со стенокардией напряжения II–III ФК, которым проведено ХМ, были из первой группы, так как у них лучше прослеживаются ишемические изменения на ЭКГ.

Определялись:

- 1) количество эпизодов ишемии за сутки, их длительность, интервал времени между эпизодами;
- 2) амплитуда депрессии сегмента ST;
- 3) пороговая и максимальная ЧСС во время эпизода;
- 4) величина депрессии сегмента ST во время одиночных приступов стенокардии в сравнении с приступами стенокардии, следующими за серией физических нагрузок, имитирующих феномен ИП;
- 5) суммарная продолжительность безболевого ишемии за сутки.

Учитывались только эпизоды ишемии при депрессии сегмента  $ST > 0,1$  мВ от изначального положения.

Всего было зарегистрировано 573 диагностически значимых эпизодов ишемии (у каждого больного от 4 до 23, в среднем  $11,0 \pm 1,6$ ). Для проведения анализа все эпизоды ишемии миокарда были разделены на два вида:

1. эпизоды ишемии до серийной физической нагрузки;
2. эпизоды ишемии после серийной физической нагрузки;

Данные холтеровского мониторинга ЭКГ у больных 1 группы  
(Количество эпизодов ишемии 573, количество пациентов — 63)

	1 вид эпизодов ишемии n=405 (70,6%)	2 вид эпизодов ишемии n=168 (29,4%)	P
Среднее количество эпизодов ишемии у пациента	6,75±2,5	2,8±1,8	<0,001
Средняя продолжительность эпизода ишемии (мин)	8,94±0,36	4,06±0,31	<0,001
Депрессия сегмента ST (мВ)	0,294±0,0052	0,108±0,0042	<0,001
Пороговая ЧСС (уд/мин)	104,3±10,6	134,3±10,4	<0,001
Максимальная ЧСС (уд/мин)	120,6±5,8	148,9±3,5	<0,001
Общее количество эпизодов безболевой ишемии (n=124)	98 (79%)	26 (21%)	
Среднее количество эпизодов безболевой ишемии у пациента	1,6±0,21	0,4±0,17	<0,001

Интервал времени от серийной нагрузки до последующих ишемических смещений сегмента ST (для 2-го вида эпизодов ишемии) колебался от 60 минут до 10 часов.

Как видно из Табл. 10 количество эпизодов до серии физических нагрузок было значительно выше 70,6% по сравнению с количеством эпизодов — 29,4% ишемии после серии физических нагрузок. Среднее количество эпизодов ишемии до серии физических нагрузок (6,75±2,5) у пациента также превышало почти в 3 раза среднее количество эпизодов ишемии после ишемического тренинга (2,8±1,8), различия достоверны (P<0,001). Средняя продолжительность эпизода ишемии до серии физических нагрузок (около 9 минут) меньше продолжительности эпизода ишемии после ИП (около 4 минут)

( $P < 0,001$ ). После серии физических нагрузок достоверно уменьшалась также депрессия сегмента ST с  $0,294 \pm 0,0052$  до  $0,108 \pm 0,0042$  мВ ( $P < 0,001$ ). Серия физических нагрузок закономерно увеличивала пороговой ЧСС, при которой развивается приступ стенокардии, с 104 до 149 ударов в минуту ( $P < 0,001$ ). Увеличивается и максимальная ЧСС во время приступа стенокардии со 120 до 149 ударов в минуту после серийной нагрузки. При анализе суточного мониторирования отмечено также достоверное снижение общего количества эпизодов безболевой ишемии ( $n=124$ ) с 79% до 21% и среднего количества эпизодов безболевой ишемии у пациентов ( $P < 0,001$ ) после ишемического тренинга.

Все эти показатели свидетельствуют о том, что ИП, моделируемое серией нагрузок, повышает ТФН, уменьшает степень ишемии (как сопровождающихся болью, так и безболевых).

Было отмечено, что после серийных ФН без использования НГ одиночные нагрузки в ходе последующего ХМ сопровождались болями меньшей интенсивности и меньшим смещением ST при большем уровне нагрузок. Подобный эффект сохранялся в течение 2-3 часов, что отображает «первое окно» защиты ИП.

Интерпретация данных ХМ у больных второй группы пациентов была, в целом, затруднена тем, что ишемические изменения на ЭКГ не успевали проявить себя, так как появление типичных приступов стенокардии заставляло пациентов этой группы прекращать ФН. Хотя и они отметили уменьшение количества и продолжительности ангинозных приступов после серии ФН.

От проведения КАГ до стентирования коронарных сосудов проходило от 7 дней до 10 месяцев (в среднем 4-5 месяцев).

Ежедневные «тренировки» в виде серии ФН с самопроизвольным купированием болевого синдрома снизили потребление нитроглицерина в обеих группах. Это отражено в таблице 11. В 1 группе потребление нитроглицерина было изначально меньше, некоторые из больных принимали

НГ только в утренние часы после начала физической активности. В среднем уменьшение составило с  $6,4 \pm 2,7$  до  $3,2 \pm 2,1$  таблеток ( $P < 0,001$ ). Во 2 группе прием НГ был чаще, хотя и в этой группе после ежедневно проводимой серийной физической нагрузки отмечено достоверное снижение потребления НГ с  $12,3 \pm 4,4$  до  $10,9 \pm 3,6$  таблеток в сутки ( $P = 0,031$ ). И, что самое важное, почти у всех пациентов (обеих групп) наблюдалась длительная стабилизация состояния, при которой стентирование проходило с наименьшими осложнениями. Надо также особо отметить, что первоначально группа больных была в количестве 285 пациентов, но в дальнейшее исследование было включено только 208 больных. Это были пациенты, которые согласились в последующем, после выписки, придерживаться рекомендаций по подобранной физической активности.

Таблица 11

**Снижение потребления НГ после ежедневно проводимой серийной физической нагрузки**

	До серийной физической нагрузки (таблеток)	После серийной физической нагрузки (таблеток)	P
1 группа n=118	$6,4 \pm 2,7$	$3,2 \pm 2,1$	<0.001
2 группа n=78	$12,3 \pm 4,4$	$10,9 \pm 3,6$	0,031

Пациентам обеих групп проводилось прямое (без предилатации) стентирование коронарных сосудов. При этом, как было указано в главе 2, использовались стенты фирмы Cordis Vx Velocity и Cordis Vx Sonic .

После выписки из стационара больные придерживались однотипных рекомендаций по физическим нагрузкам и медикаментозной поддержке.

Больные получали, при отсутствии противопоказаний:

1. Алтиазем (в среднем 180 мг) или  $\beta$ -блокаторы: конкор, атенолол (в среднесуточных дозировках);
2. Плавикс (клопидогрель) 75мг, реже тиклид (тиклопидин) 250мг 2 раза;
3. Аспирин-кардио 300мг 1 раз в день;
4. Нитраты по потребности;
5. Ингибиторы АПФ по АД;
6. Лескол 80 мг или зокор 10-20 мг
7. Препараты по сопутствующей патологии.

При выписке из стационара пациенты получали рекомендации и по физическим нагрузкам с учетом их переносимости и данным ВЭМ-пробы. Чаще рекомендовалась ходьба в среднем темпе, непрерывная, до 3 км один раз в день.

Через 1 месяц пациенту проводилась контрольная ВЭМ-проба, и контролировались показатели свертываемости крови, по результатам которых титровалась доза применяемых препаратов.

Контрольная КАГ проводилась в зависимости от клиники через 3-12 месяцев, в среднем через 6-8 месяцев.

### **3.3. Сравнительная характеристика клинического состояния больных во время проведения прямого стентирования**

Переносимость процедуры стентирования в группах имела также некоторые отличия. Критериями оценки клинического состояния больных, подвергаемых процедуре стентирования, служили:

- 1) жизнеопасные аритмии (развитие пароксизма желудочковой тахикардии — ЖТ, фибрилляции желудочков — ФЖ) и нарушения проводимости (атрио-вентрикулярная блокада 2-3 степени, сино-атриальная блокада с ЧСС менее 37 ударов в минуту);

- 2) ангинозный статус с признаками повреждения (подъем сегмента ST) на ЭКГ;
- 3) депрессия гемодинамики с критическими снижениями АД, в том числе кардиогенный шок.

Сравнительные результаты переносимости процедуры стентирования представлены в таблице 12.

Таблица 12

**Характеристика осложнений в двух группах при проведении стентирования коронарных артерий**

Критерии оценки состояния	1 группа (n = 118)	2 группа (n = 78)
ЖТ	1 (0,8%)	5 (6,4%)
ФЖ	0	2 (2,6%)
Атриовентрикулярная, синоатриальная блокады с ЧСС менее 37 в минуту	7 (5,9%)	15 (19,2%)
Депрессия гемодинамики с признаками кардиогенного шока	1 (0,8%)	4 (5,1%)
Ангинозный статус с признаками повреждения на ЭКГ	3 (2,5%)	6 (7,7%)
Всего случаев осложнений	12 (10,1%)	32 (41%)

$P < 0,001$  (z-критерий)

Как видно из Табл. 11, пациенты 1-ой группы лучше переносили интервенционные вмешательства. В этой группе при проведении коронарного стентирования зарегистрировано всего 12 случаев (10,1%) жизнеопасных осложнений, из них 1 случай (0,8%) ЖТ, 7 случаев (5,9%) а-в и с-а блокад с ЧСС менее 37 ударов в минуту, 1 случай (0,8%) депрессии гемодинамики с признаками кардиогенного шока и 3 случая (2,5%) ангинозного статуса с признаками повреждения на ЭКГ, ФЖ не было.

Во 2 группе регистрировалось 32 случая (41%) жизнеопасных осложнений, из них 5 случаев (6,4%) ЖТ, 2 случая (2,6%) ФЖ, 15 случаев (19,2%) А-В и С-А- блокад с ЧСС менее 37 ударов в минуту, 4 случая (5,1%) депрессии гемодинамики с признаками кардиогенного шока и 6 случаев 6 (7,7%) ангинозного статуса с признаками повреждения на ЭКГ.

Различия по частоте осложнений во время проведения процедуры стентирования статистически достоверны ( $P < 0,001$ ) и составляют 12 (10,1%) и 32 (41%) случаев в первой второй группах соответственно.

Всем больным с осложнениями была оказана экстренная реанимационная помощь. Летальных случаев при проведении стентирования в двух группах не было.

В группе больных (12 человек) с отрицательной ВЭМ-пробой и отсутствующей клиникой стенокардии переносимость процедуры стентирования была хорошая, эпизодов ишемии и жизнеопасных аритмий не зафиксировано.

### 3.4. Сравнительная характеристика результатов стентирования

По частоте рестеноза в обеих группах достоверных различий не выявлено ( $P = 0,491$ ). Как видно из таблицы 13 из 118 случаев стентирования 1 группы больных рестеноз сформировался в 45 (38%) случаях. Из 78 случаев стентирования 2 группы больных рестеноз наблюдался в 34 (44%) случаях.

Таблица 13

#### Частота рестенозов у пациентов, подвергшихся стентированию

Показатели	Группа 1 n=118	Группа 2 n=78	P
Частота рестенозов (случаев)	45 (38%)	34 (44%)	0,491

По степени рестеноза в 1-ой и 2-ой группах также не было достоверных отличий.

Таблица 14

**Степень рестеноза в 1-ой и 2-ой группах**

Степень стеноза (%)	1-ая группа (n=45)	2-я группа (n=34)	P
50-75%	28 (62.2%)	19 (55.9%)	0.739
75-95%	15 (33.3%)	14 (41.2%)	0.627
95-100%	2 (4.4%)	1 (2.9%)	0.802

Как видно из Табл. 15, даже при наличии рестеноза (45 человек — 38%), выявленного при контрольной КАГ у пациентов первой группы (n=118 человек) клиническое состояние было значительно лучше, чем до стентирования: боли были меньшей интенсивности или отсутствовали вообще, толерантность к физическим нагрузкам была значительно выше в 62 % (28 человека) случаев, ВЭМ-проба — отрицательная или сомнительная, хотя до стентирования наблюдались типичные ЭКГ-признаки ишемии. У тех пациентов, которые отметили возобновление приступов стенокардии, отмечалось повышение ТФН с понижением ФК. За период наблюдения у пациентов этой группы выявлено только 3 случая инфаркта миокарда без зубца Q.

Во второй группе (78 человек) рестеноз (34 человек — 44%) сопровождался возвратом (32 человека — 94%) и даже утяжелением клиники у 85% (29 человек). В 8 случаях (25%) выявлен инфаркт миокарда: 7 случаев без зубца Q и 1 случай инфаркта миокарда с зубцом Q. В обеих группах смертельных исходов не отмечалось.

**Наличие стенокардии и случаев инфаркта миокарда у пациентов с  
рестенозами после стентирования**

	Группа 1 n=45	Группа 2 n=34	P
Наличие стенокардии	17 (38%)	32 (94%)	<0,001
ВЭМ – проба отрицательная	28 (62%)	2 (6%)	<0,001
ВЭМ – проба положительная (сомнительная): типичный болевой синдром и/или ишемия по ЭКГ)	11 (24%)	32 (94%)	<0,001
из них отметили повышение ФК	5 (11%)	29 (85%)	<0,001
Случаи ИМ	n=2 (4%)	n=8 (25%)	0,016
без зубца Q	2 (4%)	7 (22%)	0,035
с зубцом Q	0	1 (3%)	0,67

Как следует из Табл. 15, даже при наличии рестеноза стенокардию в первой группе отметили 17 (38%) больных в то время как во второй группе — 32 (94%) пациента ( $P<0,001$ ), при этом отрицательную ВЭМ-пробу продемонстрировали 28 (76%) человек 1 группы по сравнению с 2 (6%) больными второй группы ( $P<0,001$ ). Риск развития инфаркта миокарда также достоверно ( $P=0,016$ ) выше во второй группе — 25% (8 случаев) по сравнению с 4% (2 случая) первой группы. Статистически достоверных различий по разнице инфаркта миокарда с зубцом Q и без зубца Q в двух группах не выявлено, что можно объяснить малым количеством случаев. Статистическая обработка в этом случае затруднительна.

**Клиническое течение ИБС у больных с рестенозами после стентирования коронарных артерий**

	1 группа n = 45 (случаев)	2 группа n = 34 (случаев)	P
Улучшение	34 (75,5%)	5 (14,7%)	<0,001
С отрицательной ВЭМ-пробой	28 (62,2%)	2 (5,9%)	<0,001
С понижением ФК стенокардии	6 (13,3%)	3 (8,8%)	0,790

Как следует из таблицы 16, в клиническом течении ИБС у больных с рестенозами после стентирования коронарных артерий также прослеживается закономерная динамика. В целом, улучшение после стентирования, осложнившимся рестенозом, в 1-ой группе продемонстрировали 75,5% (34 больных). Это были пациенты как с отрицательной ВЭМ-пробой — 62,2% (28 больных), так и пациенты, отметившие увеличение ТФН с понижением ФК стенокардии — 13,3% (6 больных).

Во 2-ой группе клиническая картина у больных с рестенозами отличалась от таковой в 1-ой группе. Улучшение отметили только 14,7% (5 больных). Из них 5,9% (2 человека) с отрицательной ВЭМ-пробой и 8,8% (3 больных) с понижением ФК стенокардии.

Таким образом, при сравнительной оценке этих данных клиническое течение ИБС у больных с рестенозами после стентирования коронарных артерий достоверно лучше ( $P < 0,001$ ) у пациентов 1 группы.

На этой диаграмме (Рис. 5) хорошо видно, как оценили свое состояние исследуемые 1 и 2 групп, ответив на 4 вопроса:

1. Увеличилась ли переносимость физических нагрузок?
2. Возобновились ли приступы стенокардии?
3. Если приступы стенокардии возобновились, тяжелее или легче они протекают?

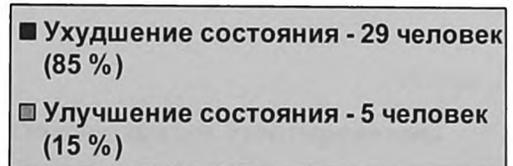
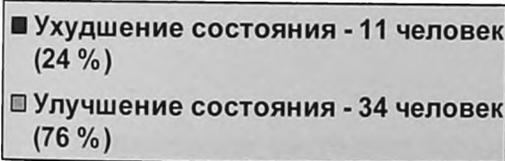
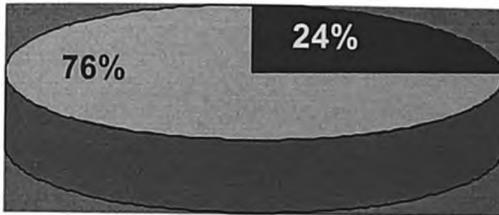
4. Каково среднее количество потребляемого в сутки НГ до и после стентирования?

Рисунок 5

**Сравнительная характеристика клинического состояния больных после стентирования коронарных артерий с последующим развитием рестеноза (по данным опроса).**

Первая группа n=45

Вторая группа n=34



Как видно из рисунка 5 в 1-ой группе отметили улучшение состояния 34 человека (76%), то есть у них увеличилась переносимость физических нагрузок, нет приступов стенокардии (34 пациента — 76%) или приступы протекают легче, на большей нагрузке (5 человек — 11%), уменьшилась потребность в НГ (в среднем с 6-7 таблеток до 2-3). Ухудшение состояния отметили 11 человек (24%). Это проявилось в уменьшение переносимости физических нагрузок (6 человек — 13%), возобновление приступов стенокардии (11 пациентов — 24%), увеличение потребления НГ (в среднем с 6-7 таблеток до 9-10).

Во 2-ой группе отметили улучшение состояния 5 человек (15%) в виде повышения ТФН, уменьшения интенсивности и продолжительности болевого синдрома, снижения количества потребляемого НГ с 15-22 таблеток до 10-12 за сутки.

Ухудшение наблюдалось у 29 человек (85%). У них наблюдалось не только возобновление приступов стенокардии — 32 человека (95%), но и повышение ФК, с увеличением потребности в НГ с 10-12 таблеток до стентирования до 20- 28 таблеток после развития рестеноза. В четверти случаев — 8 больных (25%) отметили затяжной ангинозный приступ с развитием инфаркта миокарда с подтверждением динамикой ЭКГ и ферментов «повреждения», потребовавший госпитализации. 7 случаев инфарктов миокарда без зубца Q и 1 случай инфаркта миокарда с зубцом Q.

В целом, у пациентов двух групп (196 человек), как видно из Табл. 17 и диаграммы (Рис. 6), операция стентирования коронарных сосудов улучшила состояние 158 пациентам- 80,6% (117 человек без развития рестеноза — 60% и 41 человек с развитием рестеноза — 21%).

У 38 больных (19,4%) после операции стентирования коронарных сосудов отмечалось ухудшение состояния. Все эти пациенты с развитием рестенозов.

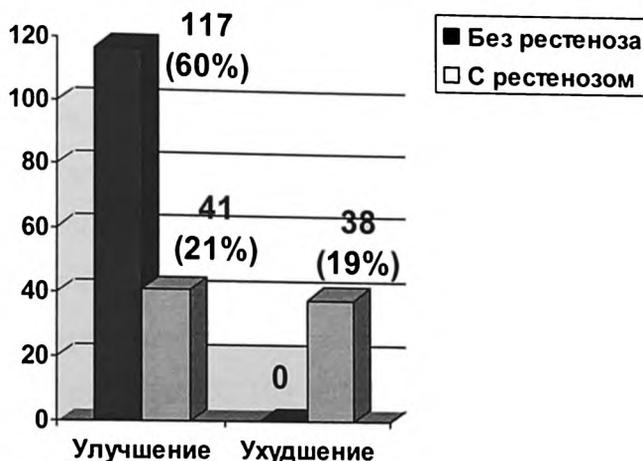
Таблица 17

#### Клиническое состояние больных, подвергшихся стентированию

	Всего	Улучшение	Ухудшение
Всего	196 (100%)	158 (80,6%)	38 (19,4%)
Без рестеноза	117 (59,7%)	117 (60%)	0
С рестенозом	79 (40,3%)	41 (20,6%)	38 (19,4%)

$P < 0,001$

### Клиническое состояние больных, подвергшихся стентированию.



В 3-ей группе с отрицательной ВЭМ-пробой до стентирования (n=12 человек) в отдаленный послеоперационный период рестеноз развился у 5 из 12 наблюдаемых больных (42%), причем у 3 пациентов (60%) с появлением клиники стенокардии 3 ФК, подтвержденной с помощью ВЭМ-пробы, у одного — повторный ИМ без зубца Q и лишь один отметил отсутствие клиники стенокардии с отрицательной ВЭМ-пробой.

## 3.5. Клинические примеры

### 3.5.1. Первая группа больных

**Пример № 1.** Больной Б., 39 лет. Поступил в кардиологическое отделение ОКБ№1 (история болезни № 3317) с жалобами на давящие боли за грудиной при ходьбе через 200 м спокойным шагом, стенокардия купируется самостоятельно после остановки через 3-4 минуты, НГ пользуется редко. Коронарный анамнез прослеживается в течение 8 месяцев с постепенным уменьшением за это время переносимости физических нагрузок. Курит в течение 20 лет. Сопутствующих заболеваний не имеет.

Биохимические анализы, общий анализ крови, мочи в норме. Холестерин 6,9 ммоль/л, ТГ 82,0 мг/дл.

ЭКГ: Синусовый ритм.

ЭхоКГ: в пределах нормы. ФВ 56%

ВЭМ-проба: На 1 ступени — 50Вт на 1 минуте при ЧСС 100 ударов в минуту появилось горизонтальное (ишемическое) смещение сегмента ST на 2 мм от изолинии в отведениях А (Anterior) и I (Inferior) по Небу, что указывало на снижение коронарного резерва по передней стенке и перегородке. Типичные ангинозный приступ развился на 3 минуте 50 Вт. Проба остановлена.

АД 150/90 мм рт. ст., ЧСС 103 удара в минуту. Период восстановления составил 4 минуты: за это время полностью купирован болевой синдром, сегмент ST вернулся к изолинии. В восстановительный период наблюдались желудочковые монотопные экстрасистолы. Проба продолжена. Вторая нагрузка была аналогична первой ВЭМ-пробе, без прироста ТФН. Третья нагрузка: на 3 минуте 50 Вт появилась горизонтальное (ишемическое) смещение сегмента ST на 1,5 мм от изолинии в отведениях А и I по Небу. Приступ стенокардии на 1 минуте 75 Вт при ЧСС 140 в минуту и АД 180/95 мм рт. ст. Период восстановления 3 минуты, экстрасистол не зарегистрировано.

Таким образом, прирост ТФН составил 2 минуты и приблизительно 25 Вт.

Заключение: Стенокардия 3 ФК. Снижение коронарного резерва по передне-перегородочной области. Нарушение ритма по типу желудочковой экстрасистолии.

По данным ВЭМ, а именно при имеющей место безболевого ишемии, предшествующей болевым ощущениям, больной был отнесен к 1 группе.

Холтеровское (суточное) мониторирование. Ритм в течение суток синусовый с ЧСС 40-54-131 в минуту. Регистрировались желудочковые экстрасистолы, временами по типу бигиминии, «парные», однократно — «пробежка» желудочковой тахикардии (8 комплексов). Эктопическая

активность миокарда связана с ишемическими изменениями в миокарде. В течение суток регистрировались горизонтальные, косонисходящие (ишемические) снижения сегмента ST на 2 мм ниже изолинии как болевые так и безболевые. Общая продолжительность ишемии за сутки составила 39 минут, из них 17 минут безболевой ишемии. После серии нагрузок – время ишемических смещений сегмента ST составило 12 минут (из них 3 минуты без болей), наблюдалось также уменьшение количества желудочковых экстрасистол (в основном, одиночных).

Таким образом, данные ХМ подтвердили принадлежность больного к 1 группе.

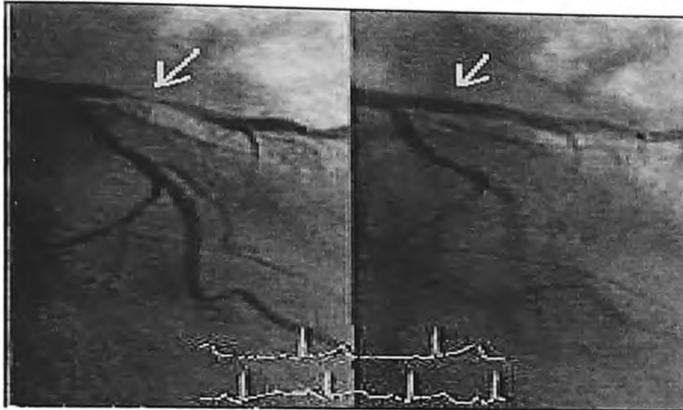
Данные первичной (диагностической) КАГ (протокол исследования № 2864 от 29.10.01): Правый тип кровоснабжения. ЛКА: ПНА — субтотальный 90% стеноз 1 сегмента, ЛОА — без патологии, ПКА — без патологии. Сократимость миокарда удовлетворительная. ФВ 60%.

Результаты КАГ были обсуждены с кардиохирургом и врачом АГЦ — показано стентирование ПНА.

Пациент на 4 месяца был выписан домой, где продолжил терапию: конкор 10 мг, тромбо-асс 100мг, лескол 40 мг, МоноМак 40мг. Кроме этого, ежедневно серия физических нагрузок две-три в серии, подобранных индивидуально по данным ВЭМ-пробы. Поступил повторно в стационар в стабильном состоянии с клиникой стенокардии 3 ФК. Начат прием плавикса 75мг в день, аспирина-кардио 300мг. Через 2 дня после госпитализации проведено прямое стентирование ПНА (Рис. 7) стентом типа Cordis Vx Velositi (протокол операции № 3242 от 07.02.02).

**ПНА до стентирования**

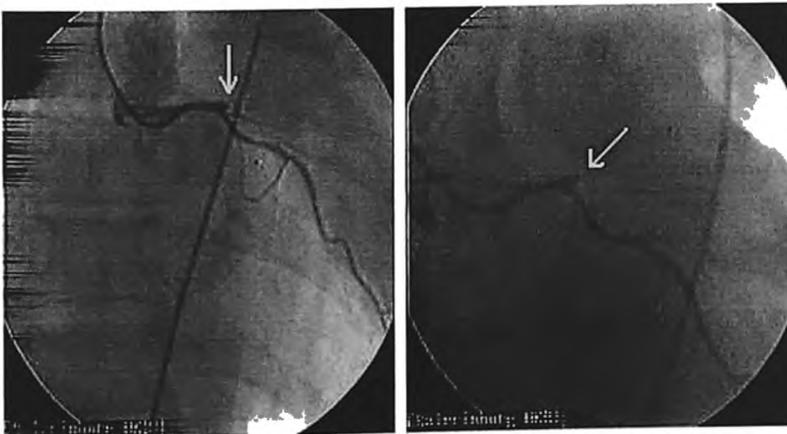
**ПНА после стентирования**



Через 5 дней в удовлетворительном состоянии выписан из отделения. Приступов стенокардии не было. Рекомендован прием: плавикс 75 мг в день, аспирин-кардио 300 мг, лескол 80 мг, алтиазем 180 мг, а также ходьба быстрым шагом непрерывно до 3км 1 раз в день. Через 1 месяц: показатели свертываемости в норме., РТ — 70%, INR=1,09, ВЭМ-проба отрицательная, холестерин 4,3 ммоль/л.

Через 8 месяцев:

**Развитие рестеноза в месте стента**



Болей в грудной клетке не отмечает, ВЭМ-проба отрицательная, ТФН высокая 175 Вт. ЭхоКГ — без особенностей.

Данные повторной (контрольной) КАГ (протокол исследования № 4474 от 09.10.02): ПНА — окклюзирована в I сегменте в стенке с переходом на ствол ЛКА, ОА, ПКА — без патологии, ФВ 64% (Рис. 8).

В дальнейшем больному проведена операция АКШ на работающем сердце.

Как видно из этого примера стентирование коронарной артерии улучшило клиническое состояние пациента с полным исчезновением приступов стенокардии и высокой ТФН, несмотря на рестеноз, возникший в течение 8 месяцев после операции.

**Пример № 2.** Больной В., 50 лет, поступил в кардиологическое отделение (история болезни № 3435) с клиникой стенокардии напряжения 3 ФК. Коронарный анамнез в течение 3 месяцев в виде стабильной стенокардии без прогрессирования за этот период.

В анамнезе — с юношеских лет занимался тяжелой атлетикой до 35 лет. Не курит. Ожирение 3 ст. Умеренно выраженная артериальная гипертензия в течение 3 лет с макс. подъемами до 170/100 мм рт. ст., прием гипотензивных препаратов нерегулярен.

Биохимические анализы, общий анализ крови, мочи в норме. Холестерин 6,7 ммоль/л, ТГ-149 мг/дл., ХС ЛПВП-1,59 ммоль/л, ХС ЛПНП — 2,2 ммоль/л, Коэфф. атерогенности 1,53.

ЭКГ: Синусовый ритм.

ЭхоКГ: Умеренно выраженная гипертрофия левого желудочка. ФВ 64%.

ВЭМ-проба: На 1 ступени — 50 Вт на 2 минуте появилась горизонтальное (ишемическое) смещение сегмента ST на 5 мм от изолинии в отведениях А (Anterior) и I (Inferior) по Небу, что указывало на снижение коронарного резерва по передней стенке и перегородке. Типичные ангинозный приступ

развился на 3 минуте 50 Вт. Проба остановлена при ЧСС 120 в минуту и АД 180/100 мм рт. ст.. Период восстановления составил 6 минут: за это время полностью купирован болевой синдром, сегмент ST вернулся к изолинии, нормализовалось АД. Проба продолжена. Вторая нагрузка была аналогична первой ВЭМ-пробе, без прироста ТФН. Третья нагрузка: на 3 минуте 50 Вт появилась горизонтальное (ишемическое) смещение сегмента ST на 2,5 мм от изолинии в отведениях А и I по Небу. Приступ стенокардии на 3 минуте 75 Вт при ЧСС 158 в минуту и АД 220/110 мм рт. ст.

Таким образом, прирост ТФН составил 3 минуты и 25 Вт.

По данным ВЭМ, а именно при имеющей место безболевой ишемии, предшествующей болевым ощущениям, больной был отнесен к 1 группе.

Холтеровское (суточное) мониторирование. Ритм в течение суток синусовый с ЧСС от 48 до 120 в минуту. В течение суток регистрировались горизонтальные, (ишемические) смещения сегмента ST на 4 мм ниже изолинии как болевые, так и безболевые. Общая продолжительность ишемии за сутки составила 23 минут, из них 9 минут безболевой ишемии. После серии нагрузок количество времени ишемических смещений сегмента ST составило 7 минут (из них 2 минуты без болей).

Таким образом, данные ХМ подтвердили принадлежность больного к 1 группе.

Данные первичной (диагностической) КАГ (протокол исследования № 3021 от 19.12.01): Правый тип кровоснабжения. ЛКА: ПНА — субтотальный стеноз 2 сегмента, ЛОА — без патологии, ПКА — без патологии. Сократимость миокарда удовлетворительная. ФВ — 56%.

Результаты КАГ были обсуждены с кардиохирургом и врачом АГЦ — показано стентирование 2 сегмента ПНА.

Пациент на 2 месяца был выписан домой, где продолжил терапию: concor 10 мг, тромбо-асс 100мг, зокор 20мг, кардикет 40 мг, престариум 4 мг. Кроме этого, ежедневно проводилась серия физических нагрузок две-три в серии,

подобранных индивидуально по данным ВЭМ-пробы. Поступил повторно в стационар в стабильном состоянии с клиникой стенокардии 3ФК. Начат прием плавикса 75мг в день, аспирина-кардио 300 мг. Через 2 дня после госпитализации проведено прямое стентирование ПНА стентом типа Cordis Vx Velocity (протокол операции № 3248 от 11.02.02).

Через 6 дней в удовлетворительном состоянии выписан из отделения. Приступов стенокардии не было. Рекомендован прием: плавикс 75мг в день, аспирин-кардио 300мг, лескол 80 мг, алтиазем 180 мг, а также ходьба быстрым шагом непрерывно до 3 км 1 раз в день.

Через 1 месяц: показатели свертываемости в норме: PT — 44%, INR=1,28. ВЭМ-проба отрицательная. ХС — 5,2 ммоль/л.

Через 7,5 месяцев: Болей в грудной клетке не отмечает, ВЭМ-проба отрицательная, ТФН высокая 125 Вт (3 мин.). Эхо КГ – без особенностей.

Данные повторной (контрольной) КАГ (протокол исследования № 4438 от 01.10.02г.): ПНА –70% стеноз в стенке, центральный сегмент. ОА, ПКА — без патологии. ФВ 64%. Коллатеральное русло не выражено. Проведена в дальнейшем ангиопластика в стенке. Выписан из отделения с рекомендациями по медикаментозной поддержке и физическим нагрузкам.

Этот пример также показывает, что после стентирования, несмотря на развитие рестеноза, полностью регрессировали признаки стенокардии, увеличилась ТФН, наблюдалась длительная и стойкая ремиссия.

**Пример № 3.** Больная К., 54-летняя женщина поступила в кардиологическое отделение ОКБ № 1 (история болезни № 26043) с клиникой стенокардии напряжения 2 ФК. Коронарный анамнез в течение 2-х лет, когда перенесла инфаркт миокарда без зубца Q, после выписки сохранялись приступы стенокардии, носящие стабильный характер, в основном, в утренние часы после начала физической активности, проходили самостоятельно, НГ пользовалась редко из-за головной боли, возникающей после приема нитратов. Из сопутствующей патологии: артериальная гипертония с макс. подъемами до

180/100 мм рт. ст. и с хорошей коррекцией ингибиторами АПФ, ожирение 2 ст., климакс.

Из анализов: Биохимические анализы, общий анализ крови, мочи в норме. Холестерин 4,9 ммоль/л, ТГ — 172 мг/дл., ХС ЛПВП — 1,34 ммоль/л, ХС ЛПНП — 2,4 ммоль/л, коэфф. атерогенности — 1,34.

ЭКГ: Синусовый ритм. Диффузные изменения в миокарде.

ЭхоКГ: Умеренно выраженная гипертрофия левого желудочка. ФВ 64%.

ВЭМ-проба: На 2 минуте 2 ступени (75Вт) появилась горизонтальное (ишемическое) смещение сегмента ST на 1,5 мм от изолинии в отведении D (Dorsalis) по Небу, что указывало на снижение коронарного резерва по задней стенке левого желудочка. Типичные ангинозный приступ развился одновременно с ишемическими изменениями на ЭКГ. Проба остановлена при ЧСС 134 в минуту и АД 190/110 мм рт. ст. Период восстановления составил 7 минут: за это время полностью купировался болевой синдром, сегмент ST вернулся к изолинии, нормализовалось АД.

Проба продолжена. Вторая нагрузка сопровождалась снижением переносимости физической нагрузки. Ишемические изменения на ЭКГ и боли возникли одновременно на 1 минуте 75 Вт. Проба остановлена при ЧСС 128 в минуту и АД 180/110 мм рт. ст. Период восстановления уменьшился до 5 минут. Третья нагрузка: на 1 минуте 100 Вт появилась горизонтальное (ишемическое) смещение сегмента ST на 1,5мм от изолинии в канале D по Небу. Приступ стенокардии на 3 минуте 100 Вт при ЧСС 148 в минуту и АД 200/100 мм рт. ст.

Таким образом, прирост ТФН составил 4 минуты и >25 Вт.

По данным ВЭМ, а именно при имеющей место безболевого ишемии, предшествующей болевым ощущениям и возникшей на третьей нагрузке больная была отнесена к 1 группе.

Холтеровское (суточное) мониторирование. Ритм в течение суток синусовый с ЧСС от 48 до 120 в минуту. Однократно после ишемического

смещения сегмента ST выявлен короткий < 1 минуты пароксизм фибрилляции предсердий с ЧСС до 120 в минуту. В течение суток регистрировались горизонтальные (ишемические) смещения сегмента ST на 1-1,5 мм ниже изолинии как болевые, так и безболевые. Общая продолжительность ишемии за сутки составила 17 минут, из них 3 минуты безболевой ишемии. После серии нагрузок количество времени ишемических смещений сегмента ST составило 7 минут (из них 3 минуты без болей).

Таким образом, данные ХМ подтвердили принадлежность больной к 1 группе.

Данные первичной (диагностической) КАГ (протокол исследования № 5616 от 19.06.02): Правый тип кровоснабжения. ЛКА: ПНА — субтотальный стеноз 2-го сегмента, ЛОА — без патологии, ПКА — без патологии. Сократимость миокарда удовлетворительная. ФВ 56%.

Результаты КАГ были обсуждены с кардиохирургом и врачом АГЦ — показано стентирование 2 сегмента ПНА. Больная на 3 месяца была выписана домой, где продолжил терапию: алтиазем 180 мг, тромбо-асс 100мг, лескол 40мг, ренитек 10 мг 2 раза. Кроме этого, ежедневно проводилась серия физических нагрузок две-три в серии, подобранных индивидуально по данным ВЭМ-пробы. Поступила повторно в стационар в стабильном состоянии с клиникой стенокардии 2 ФК. Начат прием тиклида 250 мг 2 раза в день, аспирина-кардио 300 мг.

Через 2 дня после госпитализации проведено прямое стентирование ПНА стентом типа Cordis Bx Sonic (протокол операции № 211 от 10.09.02). Через 6 дней в удовлетворительном состоянии выписана из отделения. Приступов стенокардии не было. Рекомендован прием: тиклид 250 мг 2 раза в день, аспирина-кардио 300мг, лескол 80 мг, алтиазем 180 мг, а также ходьба быстрым шагом непрерывно до 3 км 1 раз в день. Через 1 месяц: показатели свертываемости в норме, РТ — 46%, INR=1,29 ВЭМ-проба: проба отрицательная. ХС — 3,2 ммоль/л.

Через 8 месяцев: Болей в грудной клетке не отмечает, ВЭМ-проба положительная. Стенокардия 1ФК. При нагрузке 100 Вт на 3 минуте появился дискомфорт за грудиной, горизонтальное смещение сегмента ST на 1 мм в канале D по Небу.

Эхо КГ — без особенностей.

Данные повторной (контрольной) КАГ (протокол исследования № 5611 от 19.05.03): ПНА — без патологии, ЛОА — без патологии, в ПКА — субтотальный рестеноз в стенке, коллатеральное русло не выражено. Произведена пластика в стенке.

Дальнейшая консервативная терапия сочеталась с физическими нагрузками, а именно с ходьбой до 2-3 км.

Пример иллюстрирует положительное влияние серийной нагрузки на клиническое состояние у этой пациентки. Приступы стенокардии через 8 месяцев после стентирования возобновились, но возникали при большей нагрузке. Самочувствие больной оценивалось как хорошее.

### 3.5.2. Вторая группа больных

**Пример № 1.** Больная К., 46-летняя женщина, не курящая с сохранной менструальной функцией на заместительной терапии  $\alpha$ -тироксинам 25 мг после резекции 2/3 щитовидной железы (узловой тиреотоксический зоб) поступила в кардиологическое отделение ОКБ № 1 (история болезни № 28367) с жалобами на давящие боли за грудиной и в области сердца при ходьбе до 200 м. спокойным шагом, каждый приступ купирует 1-2 таблетками НГ с эффектом, старается не давать нагрузок, чтобы не провоцировать болевой синдром. Артериальная гипертония с максимальными подъемами до 180/90 мм рт. ст.

Биохимические анализы, общий анализ крови, мочи в норме. Холестерин 3,7 ммоль/л, ТГ 87 мг/дл,  $\alpha$ -ХС 2,1 ммоль/л, ХС ЛПНП — 2,2 моль/л.

ЭКГ: Синусовый ритм. Диффузные изменения в миокарде.

ВЭМ-проба: На 2 минуте 1 степени (50 Вт) появилась выраженная одышка, усталость, слабость, отказ от дальнейшего проведения пробы. После 5 минут отдыха повторно даны нагрузки по стандартной методике. Типичные ангинозный приступ развился на 1 минуте 75 Вт, при этом достоверных патологических смещений сегмента ST не регистрировалось. Проба остановлена при ЧСС 144 в минуту и АД 190/110 мм рт. ст. Период восстановления составил 10 минут: за это время полностью купирован болевой синдром, нормализовалось АД.

Проба продолжена. Третья нагрузка сопровождалась снижением переносимости физической нагрузки. Ишемические изменения на ЭКГ не выявлены, боли возникли на 3 минуте 50 Вт. Проба остановлена при ЧСС 128 в минуту и АД 180/110 мм рт. ст. Период восстановления увеличился до 12 минут. Таким образом, прироста ТФН не наблюдалось.

По данным ВЭМ, а именно по отсутствию ишемических изменений на ЭКГ на высоте ангинозных болей больная была отнесена ко 2 группе.

Холтеровское (суточное) мониторирование. Ритм в течение суток синусовый с ЧСС от 48 до 120 в минуту. Однократно выявлен пароксизм около 3 минуты фибрилляции предсердий с ЧСС до 120 в минуту. В течение суток не зарегистрировано достоверных ишемических смещения сегмента ST. Время болевых ощущений, описываемых в дневнике больной, составило за сутки около 40 минут. После серии нагрузок — количество болевых ощущений приблизительно 15 минут. Таким образом, данные ХМ подтвердили принадлежность больной ко 2 группе.

Данные первичной (диагностической) КАГ (протокол исследования № 3367 от 05.03.02):

Тип кровоснабжения правый. ПКА — без патологии. ЛКА — ствол не изменен, ПНА имеет значимый стеноз до 80 % во 2 сегменте. Дистальное русло достаточного диаметра. ДА имеет значимый стеноз. ОА и ее ветви без патологии. ЛЖ — нормокинезия. ФВ — 66%.

Больная на 1,5 месяца была выписана домой, где продолжил терапию: атенолол 50 мг в день, тромбо-асс 100 мг, лескол 40 мг, ренитек 10 мг 2 раза. Кроме этого, ежедневно практиковалась серия физических нагрузок (две-три в серии), подобранных индивидуально по данным ВЭМ-пробы. Поступила повторно в стационар в стабильном состоянии с клиникой стенокардии 3 ФК. Начат прием тиклида 250 мг 2 раза в день, аспирина-кардио 300мг.

Через 2 дня после госпитализации проведено прямое стентирование

(Рис. 9) ПНА стентом типа Cordis Vx Velocity (протокол операции № 3696 от 25.04.02). Стентирование осложнилось тяжелым ангинозным статусом и развитием полной а-в блокады, потребовавшим подключения ИВР (искусственного водителя ритма) и введения наркотических анальгетиков.

*Рисунок 9*

**ПНА до стентирования**



**ПНА после стентирования**



Через 6 дней в удовлетворительном состоянии выписана из отделения. Приступов стенокардии не было. Рекомендован прием: тиклид 250 мг 2 раза в день, аспирин-кардио 300 мг, лескол 40 мг, алтиазем 180 мг, а также ходьба быстрым шагом непрерывно до 3 км 1 раз в день.

Через 1 месяц: показатели свертываемости в норме, РТ — 100%, INR=1,00. Прокоагулянтная активность тромбоцитов 54% (норма 50-70%). Доза

аспирина-кардио осталась прежней, тиклид отменен. ВЭМ-проба: проба отрицательная. ХС — 3,1 ммоль/л.

Через 4 месяцев: поступление в стационар с возобновлением приступов стенокардии, с резким снижением ТФН, бытовые нагрузки переносит плохо, возросла потребность в приеме НГ до 30-40 табл. в день.

Данные повторной (контрольной) КАГ (протокол исследования № 5611 от 24.09.02): ПКА без видимой патологии, ЛКА: ствол — норма. ПНА 75%, рестеноз в месте стентирования (Рис. 10). ОА — без видимой патологии. ЛЖ нормокинезия. ФВ — 65%.

*Рисунок 10*

**Рестеноз ПНА в месте стента**



Больной была предложена операция (маммарокоронарное шунтирование), которая проведена через 3 недели.

Этот пример типичен для исходов стентирования во 2 группе пациентов, а именно, развитие рестеноза приводит не только к возобновлению клиники стенокардии, но и к повышению ФК, значительному снижению ТФН, к нестабильному течению ИБС.

**Пример № 2.** Больной П. 47-летний, курящий мужчина, перенесший задний инфаркт миокарда без зубца Q, из сопутствующих заболеваний —

артериальная гипертония с максимальными подъемами АД до 190/110 мм рт. ст. Поступил в кардиологическое отделение (история болезни № 27339) с клиникой стенокардии 2ФК: боли при нагрузках, превышающих обычные. Коронарный анамнез прослеживается в течение 3 лет. За этот период 5 раз госпитализировался в стационар по месту жительства с затяжными болевыми приступами, на ЭКГ при этом изменений не выявлено. При развитии приступа стенокардии обязательно пользуется НГ, но старается не давать нагрузок, приводящих к боли в грудной клетке.

Биохимические анализы, общий анализ крови, мочи в норме. Холестерин 4,4 ммоль/л, ТГ 88 мг/дл.

ЭКГ: Синусовый ритм. Диффузные изменения в миокарде.

ВЭМ-проба: На 2 минуте 3 ступени (100 Вт) развился типичный приступ стенокардии без изменений на ЭКГ при ЧСС 130 в минуту и АД. Отдых в течение 4 минут полностью купировал болевые ощущения в грудной клетке. Повторно даны нагрузки по стандартной методике. Типичный ангинозный приступ развился на 1 минуте 100 Вт, при этом достоверных патологических смещений сегмента ST не регистрировалось. Проба остановлена при ЧСС 158 в минуту и АД 170/90 мм рт. ст. Период восстановления составил 10 минут: за это время полностью купирован болевой синдром, нормализовалось АД. Проба продолжена. Третья нагрузка сопровождалась повышением переносимости физической нагрузки. Ишемические изменения на ЭКГ не выявлены, боли возникли на 1 минуте 125 Вт. Проба остановлена при ЧСС 158 в минуту и АД 180/100 мм рт. ст. Период восстановления уменьшился до 3 минут. Таким образом, наблюдался прирост ТФН — 25 Вт и 3 минуты нагрузок.

По данным ВЭМ, а именно по отсутствию ишемических изменений на ЭКГ на высоте ангинозных болей болевой был отнесен ко 2 группе.

Холтеровское (суточное) мониторирование. Достоверных патологических изменений в течение суток не выявлено. Субмаксимальных цифр ЧСС не достигалось, боли (по дневнику) не беспокоили.

Данные первичной (диагностической) КАГ с попыткой стентирования (протокол исследования № 238 от 16.09.03): Тип кровоснабжения — правый. ЛОА: ствол — без патологии, ПНА — без патологии, ОА — окклюзия в дистальном сегменте. ПКА — 95% стеноз в 3 сегменте.

Введение проводника дистальнее места стеноза в ПКА осложнилось фибрилляцией желудочков, потребовавшей неоднократного проведения электрической дефибрилляции сердца, введением лидокаина и кордарона. Развился также тяжелый ангинозный приступ.

После проведения реанимационных мероприятий и восстановлении синусового ритма, принято решение о прекращении стентирования.

Через 8 дней в удовлетворительном состоянии выписан из отделения с рекомендацией приема кордарона в дозе 400 мг в сутки. В течение 2 месяцев амбулаторного лечения больной также принимал тромбо-асс 100мг, лескол 40мг. Кроме этого, ежедневно серия физических нагрузок (две-три) в серии, подобранных индивидуально по данным ВЭМ-пробы. Поступил повторно в стационар в стабильном состоянии с клиникой стенокардии 2 ФК. Начат прием плавикс 75 мг в день, аспирина-кардио 300мг.

Во вторую госпитализацию проведено прямое стентирование ПКА стентом типа Cordis Vx Sonic (протокол операции № 5876 от 24.11.03). Развился также тяжелый ангинозный приступ.

Через 8 дней в удовлетворительном состоянии выписан из отделения. Приступов стенокардии не было. Рекомендован прием: плавикс 75 мг 1 раз в день, аспирина-кардио 300мг, лескол 40 мг, кордарон 200 мг в сутки, а также ходьба быстрым шагом непрерывно до 3км 1 раз в день. Через 1 месяц: показатели свертываемости в норме, РТ — 80% (норма 70-100%), INR=1,75 (норма 1,00-1,08). Прокоагулянтная активность тромбоцитов 61% (норма 50-70%). Доза аспирина-кардио осталась прежней, плавикс продолжен, ХС — 3,2 ммоль/л.

ВЭМ-проба: проба отрицательная.

Через 6 месяцев: поступление в стационар с возобновлением приступов стенокардии, с резким снижением ТФН, бытовые нагрузки переносит плохо, возросла потребность в приеме НГ до 30 табл. в день.

Данные повторной (контрольной) КАГ (протокол исследования № 754 от 17.05.04): Ствол не изменен, ПНА и ее ветви без изменений. ОА- стеноз до 50% 2 ВТК. ПКА диффузно изменена, рестеноз до 85% диаметра в стенке, установленном в третьем сегменте. ЛЖ нормокинезия. ФВ — 65%. Решено провести ангиопластику данного рестеноза. Проведена ангиопластика в стенке с хорошим ангиографическим результатом.

В течение года пациент перенес крупноочаговый задний инфаркт миокарда.

Из этого примера видно, что сама процедура стентирования осложнилась развитием жизнеопасной аритмии, тяжелым ангинозным приступом, исход стентирования также неблагоприятен — повышение ФК стенокардии с последующим развитием инфаркта миокарда с зубцом Q.

### 3.5.3. Третья группа больных

Пациент К., 42-летний мужчина, не курящий, с ожирением 2 степени, перенес инфаркт миокарда без зубца Q по передней стенке левого желудочка. После выписки приступов стенокардии не отмечал. Поступил в кардиологическое отделение ОКБ № 1 в плановом порядке для проведения диагностической КАГ спустя 4 месяца после перенесенного инфаркта миокарда. При поступлении общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы в пределах нормы, Холестерин 6,9 ммоль/л, ТГ 126 мг/дл.

ЭКГ: Синусовый ритм. Нарушение процессов реполяризации по передней стенке левого желудочка (отрицательные T) — исход перенесенного ИМ без зубца Q.

ВЭМ-проба: отрицательная. ТФН высокая (150 Вт) при ЧСС 162 в минуту.

Данные первичной (диагностической) КАГ (протокол исследования № 5628 от 23.09.02)

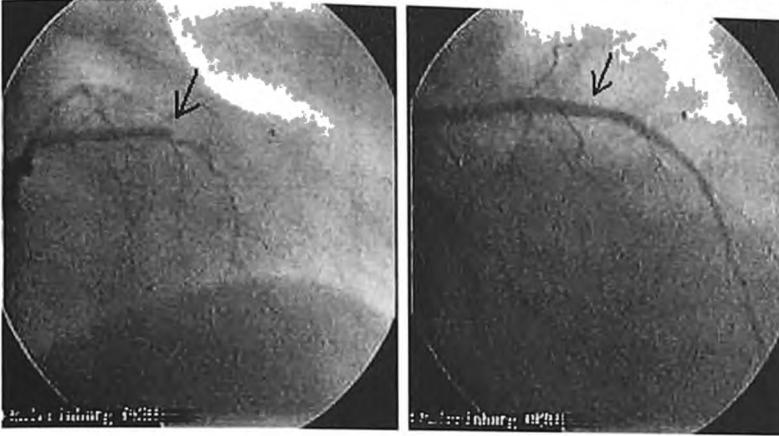
ПНА — окклюзия 2 сегмента. Коллатеральный кровоток не выражен. ПКА, ЛОА — без патологии. ЛЖ — нормокинезия, ФВ — 57%

Через 3 месяца проведено прямое стентирование ПНА (протокол исследования № 5912 от 24.12.02.) стентом типа Cordis Vx Velocity. Достигнут оптимальный ангиографический результат без остаточного стеноза (Рис. 11).

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями приема плавикса 75 мг 1 раз в день, аспирина-кардио 300 мг, зокора 10 мг, а также ходьба быстрым шагом непрерывно до 3 км 1 раз в день.

**ПНА до стентирования**

**ПНА после стентирования**

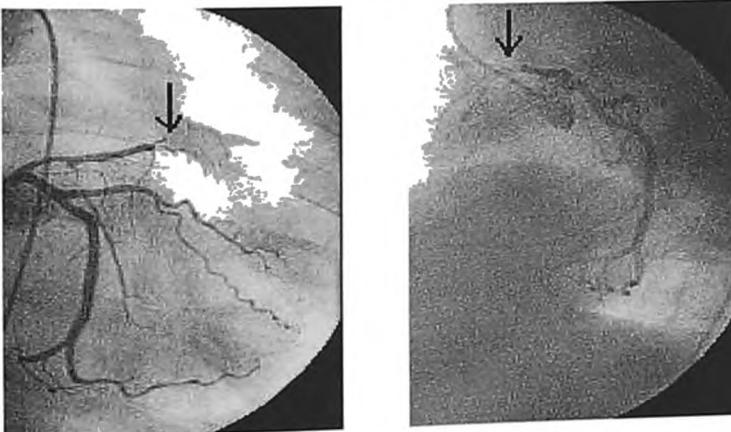


Через 1 месяц: жалоб не предъявляет, ВЭМ-проба отрицательная. ТФН высокая (150 Вт).

Показатели свертываемости в норме, РТ — 68% (норма 70-100%), INR=1,75 (норма 1,00-1,08). Прокоагулянтная активность тромбоцитов 61% (норма 50-70%) . Доза аспирина-кардио осталась прежней, плавикс продолжен в прежней дозировке. ХС — 4,2 ммоль/л.

Через 4 месяца:

**Возникновение рестеноза ПНА в стенке**



У пациента возникла клиника нестабильной стенокардии (боли за грудиной при ходьбе до 100 м с иррадиацией в обе руки и челюсть, периодически боли в ночные часы с потребностью в НГ до 20 таблеток в день).

Проведена контрольная КАГ (протокол исследования № 6317 от 28.04.03), на которой выявлен субтотальный рестеноз в стенке (Рис. 12).

Результаты КАГ обсуждены с кардиохирургами. Больному в условиях кардиохирургии проведена операция АКШ на работающем сердце.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Широкое внедрение интервенционных методов лечения коронарного атеросклероза, включая стентирование, в практику расширило представление о роли стентирования на клиническое течение ИБС. В рамках этой проблемы особое внимание уделяется исследованию пациентов, у которых стентирование завершилось последующим развитием рестеноза в стенте.

Анализ имеющихся в настоящее время данных позволяет рассматривать стентирование как самостоятельный фактор, влияющий на клиническое состояние больного.

Морфологическую основу рестеноза составляет пролиферация эндотелия, а также развитие тромбоза в стенте, причем эти процессы могут затрагивать сосуды любой локализации и калибра и сопровождаются воспалительными и дегенеративными изменениями сосудистой стенки. Недостаточная изученность клинических проявлений, вызванных рестенозом, определяет интерес исследователей разных специальностей к данной проблеме.

Результаты исследований, посвященных рестенозу, по ряду вопросов противоречивы и не позволяют однозначно судить о значении этого процесса. До сих пор не определены группы больных с наибольшим риском ухудшения клинического состояния после развития рестеноза. Этот вопрос остается малоизученным до последнего времени. С другой стороны, необходим дальнейший анализ особенностей клиники у конкретных пациентов с целью предотвращения осложнений, которые могут возникнуть, как во время интервенционных вмешательств, так и после операции стентирования коронарных сосудов. Своевременная диагностика склонности пациента к ИП чрезвычайно важна и должна осуществляться среди контингента риска, который в свою очередь, до последнего времени четко не очерчен.

Оценка влияния ИП на клинические и ангиографические результаты стентирования коронарных артерий у больных стабильной стенокардией

напряжения поможет выяснить возможность постпроцедурной оптимизации лечения, в том числе на основе прогнозирования клинического течения ИБС.

Остается также неясным значение безболевого ишемии как предиктора ИП.

Известно, что у значительной части больных (до 30%) ИБС протекает с варьирующей по частоте и суточному распределению безболевого ишемии, в еще большем количестве случаев (до 48%), по данным нагрузочных проб, появлению ангинозных болей предшествует короткий эпизод безболевого ишемии с типичными ишемическими смещениями сегмента ST на ЭКГ. Прогностическое значение безболевого ишемии для исходов интервенции остается неясным.

Учитывая, что механизм ИП является естественным, эволюционно сформировавшимся фактором защиты миокарда от повторной ишемии, создание и внедрение модели ИП в повседневную практику позволит улучшить результаты лечения стабильных форм ИБС.

Возможность моделировать ИП с помощью несложных и доступных для большинства больных физических тренировок в виде серии нагрузок, подобранных индивидуально с помощью ВЭМ-пробы, открывает перспективу стабилизации состояния пациента, улучшения переносимости интервенционного вмешательства. Выявление склонности к ИП может оказаться важным для прогнозирования течения заболевания и тактики ведения больного, подвергшегося интервенционным методам лечения.

В результате исследования получены данные, свидетельствующие:

- 1) о различных типах реакции на нагрузку, что предопределяется с высокой степенью вероятности наличием или отсутствием безболевого ишемии;
- 2) о роли ишемии (болевого и безболевого) в реализации феномена ИП;
- 3) о возможности моделирования ИП серией нагрузочных проб;
- 4) об оптимизирующем влиянии нагрузочной модели ИП на различные варианты течения ИБС после стентирования коронарных сосудов.

#### 4.1. Обсуждение результатов ВЭМ-пробы

Для решения поставленных задач были сформированы и изучены две группы больных. У всех пациентов были выявлены с помощью КАГ гемодинамически значимые (>75%) стенозы основных ветвей коронарных артерий. Основным и решающим критерием отбора в ту или другую группу был тип реакции на физическую нагрузку, что было подробно описано в главе 3.

Как видно из результатов исследования, НГ нивелирует в большинстве случаях эффект ИП. Это доказывается тем, что если серийная ВЭМ-проба проводилась с приемом НГ, то прирост ТФН оказался незначительным и составил 13% и 3% в 1 и 2 группах соответственно, хотя разница между двумя группами была достоверна ( $P=0.028$ ). У остальных пациентов ТФН осталась прежней или даже уменьшилась в 87% и 97% соответственно в 1 и 2 группах ( $P=0.029$ ). При проведении серийной ВЭМ-пробы без приема НГ прирост ТФН был выше в обеих группах, причем в 1 группе он составил 69%, а во 2 группе — 27% ( $P<0.001$ ). ТФН не увеличилась (уменьшилась или осталась прежней) в 31% и 73% в 1 и 2 группах соответственно ( $P<0.001$ ).

Прирост ТФН после серии нагрузок без приема НГ можно объяснить следующим образом: во время приема НГ коронарные сосуды расширяются, увеличивается приток оксигенированной крови, укорачивается за счет этого период ишемии, и метаболизм миокарда не успевает переключиться на анаэробный путь. Без приема НГ период ишемии миокарда удлиняется, в особенности если следует серия ишемических атак, и за это время метаболизм миокарда перестраивается, запускается выброс аденозина, каскад киназных реакций и открытие К-АТФ-зависимых каналов (см. главу 1), то есть, имитируется феномен ИП.

Интересным оказался и тот факт, что с помощью серии нагрузок, каждая из которых завершается кратковременным эпизодом ишемии, можно

моделировать феномен ИП. Это доказывается тем, что после серии нагрузок, моделирующих ИП, наблюдается увеличение ТФН, которое сопровождается меньшей продолжительностью ишемической боли, уменьшением восстановительного периода с  $420 \pm 23$  до  $240 \pm 26$  секунд ( $P < 0.001$ ), меньшей степенью депрессии сегмента ST в обеих группах с  $2,1 \pm 0,8$  до  $1,2 \pm 0,2$  мм ( $P < 0.001$ ), увеличивается средняя максимальная мощность нагрузки (Вт) с  $75,8 \pm 10,6$  до  $99,3 \pm 11,2$  Вт ( $P < 0.001$ ), и, соответственно, увеличивается продолжительность нагрузки с  $240 \pm 84$  до  $368 \pm 95$  секунд ( $P < 0.001$ ).

Ранее подобное моделирование осуществлялось либо в эксперименте на животных различных видов путем перевязывания (перезатяга) коронарных сосудов и создания искусственной окклюзии, либо во время проведения интракоронарных вмешательств при проведении ангиопластики или операции на открытом сердце человека.

Учитывая, что физическая нагрузка является неотъемлемой частью жизни любого человека, в том числе и страдающего ИБС со стабильной стенокардией, предполагаемую возможность моделировать ИП, уменьшающее риск развития нестабильных состояний, можно считать актуальной. А тот факт, что моделирование ИП возможно с помощью несложной серии физических нагрузок, подобранных для каждого пациента индивидуально с помощью стандартной ВЭМ-пробы, делает этот метод доступным для широкого применения.

Из этого следуют выводы:

- 1) нитроглицерин нивелирует ИП. Прием этого препарата замедляет появление эндогенной, эволюционно сформировавшейся защитной реакции против ишемии миокарда;
- 2) с помощью серии нагрузок, каждая из которых завершается кратковременным эпизодом ишемии, можно моделировать феномен ИП.

Эти выводы подкреплены и результатами Холтеровского (суточного) мониторирования.

## 4.2. Обсуждение результатов Холтеровского (суточного) мониторинга

При анализе данных этого метода исследования, выясняется, что после серии физических нагрузок, имитирующих феномен ИП, улучшаются все показатели ишемии миокарда: общее количество эпизодов ишемии у всех пациентов до серии физических нагрузок было значительно выше — 405 (70,6%) по сравнению с количеством эпизодов ишемии у этой же совокупности пациентов после серии физических нагрузок — 168 (29,4%). Среднее количество эпизодов ишемии у больного до серии физических нагрузок ( $6,75 \pm 2,5$ ) также превышало почти в 3 раза среднее количество эпизодов ишемии после ишемического тренинга ( $2,8 \pm 1,8$ ), различия достоверны ( $P < 0,001$ ). Средняя продолжительность эпизода ишемии до серии физических нагрузок (около 9 минут) меньше продолжительности эпизода ишемии после ИП (около 4 минут) ( $P < 0,001$ ). Депрессия сегмента ST достоверно уменьшалась после серии физических нагрузок ( $P < 0,001$ ) с  $0,294 \pm 0,0052$  до  $0,108 \pm 0,0042$  мВ.

Прослеживается закономерное увеличение пороговой ЧСС, при которой развивается приступ стенокардии, с 104 до 134 ударов в минуту после серии физических нагрузок ( $P < 0,001$ ). Увеличивается и максимальная ЧСС во время приступа стенокардии со 120 до 149 ударов в минуту после серийной нагрузки.

При анализе суточного мониторинга отмечено также достоверное снижение общего количества эпизодов безболевого ишемии ( $n=124$ ) с 79% до 21% и среднего количества эпизодов безболевого ишемии у пациентов ( $P < 0,001$ ) после ишемического тренинга.

Все эти показатели свидетельствуют о том, что ИП, вызванное серией нагрузок, повышает ТФН, уменьшает степень ишемии (как сопровождающихся болью, так и безболевых).

Таким образом, подтвердилось предположение о том, что:

1. после серийных ФН без использования НГ одиночные нагрузки в ходе последующего ХМ сопровождаются болями меньшей интенсивности и меньшим смещением ST при большем уровне нагрузок. Подобный эффект сохранялся в течение 2-6 часов;
2. данная модификация ФН в виде серии нагрузок с самопроизвольным купированием болевого синдрома имитирует феномен ИП и, соответственно, увеличивает переносимость ФН;
3. представленные данные характеризуют возможности Холтеровского мониторирования ЭКГ для диагностики феномена ИП у больных ИБС.

Таким образом, метод Холтеровского мониторирования ЭКГ подтвердил и дополнил выводы, сделанные при проведении серийной нагрузки с помощью ВЭМ-пробы.

Предположение о том, что ИП благоприятно влияет на клиническое течение ИБС подтверждено и тем, что после ежедневно проводимой серии ФН через несколько месяцев отмечается достоверное снижение потребления НГ в обеих группах ( $P < 0,05$ ).

В 1-ой группе потребление нитроглицерина было изначально меньше, некоторые из больных принимали НГ только в утренние часы после начала физической активности. В среднем уменьшение составило с  $6,4 \pm 2,7$  до  $3,2 \pm 2,1$  таблеток ( $P < 0,001$ ). Во 2-й группе прием НГ был чаще, хотя и в этой группе после ежедневно проводимой серийной физической нагрузки отмечено достоверное снижение потребления НГ с  $12,3 \pm 4,4$  до  $10,9 \pm 3,6$  таблеток в сутки ( $P = 0,031$ ). В обеих группах отмечалась стабилизация состояния. В наблюдаемых группах не было госпитализаций по поводу ОКС.

### **4.3. Обсуждение результатов переносимости процедуры стентирования коронарных артерий**

При сравнении переносимости процедуры стентирования также прослеживались закономерные отличия в двух группах. В группе пациентов с большей эффективностью ишемического тренинга переносимость интервенционных исследований и стентирования коронарных сосудов была лучше. Подробно о зафиксированных осложнениях в ходе проведения стентирования коронарных сосудов освещено в главе 3.

Как следует из полученных результатов, при проведении коронарного стентирования у пациентов 1-ой группы общее число пери- и постпроцедурных осложнений было достоверно меньше по сравнению с аналогичными осложнениями у пациентов 2-ой группы ( $P < 0,001$ ).

Таким образом, сама процедура стентирования есть модель ишемического прекондиционирования, так как в процессе интервенции происходит чередование обструкции или спазма коронарной артерии (например, введение проводника в полость сосуда, вызывающего спазм артерии, баллона с его последующим раздуванием, полностью окклюзирующим просвет артерии, а также непосредственная установка стента, на короткое время вызывающая обструкцию коронарной артерии) и восстановления кровотока по коронарному сосуду. Те пациенты, у которых в силу анатомо-физиологических особенностей (отсутствие коллатералей, наличие безболевого ишемии и т.д.) сердце в большей степени подготовлено к ишемии, переносят дополнительные нагрузки ишемией лучше, чем пациенты не склонные к ИП.

## 4.4. Обсуждение результатов стентирования

### 4.4.1. Результаты стентирования по данным КАГ

При анализе результатов стентирования выяснилось, что достоверных отличий по частоте развития рестеноза не наблюдалось: 1 группа — 45 случаев (38%), 2 группа — 34 случая (44%). Разница в двух группах недостоверна ( $P=0,491$ ).

Высокий процент рестеноза в нашей клинике в обеих группах пациентов объясняется не техническими причинами (стентирование имело хорошие ангиографические и клинические результаты) а тем, что:

- 1) использовались стенты без покрытия;
- 2) отдаленный результат о наличии рестеноза определялся не по клиническим данным (возобновление приступов стенокардии), а только по результатам КАГ.

Не зафиксировано также достоверных отличий в 1-ой и 2-ой группах по степени рестеноза ( $P>0,05$ ).

Отсутствие разницы в проценте рестеноза и степени рестеноза в двух группах, очевидно, объясняется причинами, лежащими вне сферы влияния феномена ИП. Скорее всего, избыточная пролиферация эндотелия обусловлена иными механизмами, рассмотрение которых выходит за рамки данной работы.

Нельзя это также объяснить имеющимися у нас в наличии показателями свертываемости крови, так как доза антитромбоцитарных и антиагрегантных препаратов контролировалась и подбиралась у каждого больного.

Таким образом, влияние ИП на рестеноз не обнаружено. Но отсутствие различий касается только ангиографических данных.

#### 4.4.2. Результаты стентирования по клиническим данным

Клинические исходы стентирования были разными и достоверно отличались друг от друга.

При наличии рестеноза в 1-ой группе у 45 человек, отсутствие приступов стенокардии отметили 34 пациента (76%), улучшение состояния в виде понижения ФК — 5 больных (11%). Возобновление приступов стенокардии того же ФК, что и до стентирования или повышение ФК было у 11 пациентов (24%).

При наличии рестеноза во 2-ой группе у 34 человек улучшение состояния в виде понижения ФК отметили лишь 5 пациентов (15%). Ухудшение наблюдалось в 29 случаев (85%), в том числе в 1/4 случаев с развитием инфаркта миокарда, подтвержденного динамикой ЭКГ и ферментов «повреждения» и потребовавшего госпитализации (7 случаев инфарктов миокарда без зубца Q и 1 случай инфаркта миокарда с зубцом Q).

При сравнительной оценке пациентов двух групп нужно отметить следующее:

- 1) при рестенозе наличие стенокардии в первой группе отметили 38% больных, в то время как во второй группе — 94% ( $P < 0,001$ );
- 2) при этом отрицательную ВЭМ-пробу продемонстрировали 62% пациентов 1 группы по сравнению с 6% больных второй группы ( $P < 0,001$ );
- 3) конечная точка — риск развития инфаркта миокарда — также достоверно выше во второй группе — 25% по сравнению с 4% первой группы ( $P = 0,016$ ).

В целом, улучшение после стентирования, окончившимся рестенозом, в 1-ой группе продемонстрировали 75,5% (34 больных). Это были пациенты как с отрицательной ВЭМ-пробой 62,2% (28 больных), так и пациенты, отметившие увеличение ТФН с понижением ФК стенокардии 13,3% (6 больных).

Во 2-ой группе клиническая картина у больных с рестенозами отличалась. Улучшение отметили только 14,7% (5 больных). Из них 5,9% (2 человека) с отрицательной ВЭМ-пробой и 8,8% (3 больных) с понижением ФК стенокардии.

Эти группы не различались по выраженности рестеноза.

При сравнительной оценке этих данных клиническое течение ИБС у больных с рестенозами после стентирования коронарных артерий достоверно лучше ( $P < 0,001$ ) у пациентов 1 группы.

В целом, анализируя всех пациентов двух групп (196 человек), подвергшихся стентированию, можно с уверенностью сказать, что операция стентирования коронарных сосудов улучшила состояние 158 пациентам — 80,6% (117 человек без развития рестеноза — 60% и 41 человек с развитием рестеноза — 20,6%).

В остальных 38 больных (19,4%) после операции стентирования коронарных сосудов отмечалось ухудшение состояния. Все эти пациенты с развитием рестенозов.

Таким образом, стентирование благоприятно влияет на клиническое состояние пациентов как с развитием рестеноза, так и без него. Но вероятность ухудшения состояния во 2 группе пациентов значительно выше.

Особый интерес представляет группа больных, имеющих субтотальные, гемодинамически значимые стенозы ПНА без развития коллатерального кровообращения с отрицательной ВЭМ-пробой и отсутствием клиники стенокардии. Таких пациентов в исследовании было 12 человек. В анамнезе у 7 был инфаркт миокарда без зубца Q. В отдаленный послеоперационный период рестеноз развился у 5 больных, причем у 3 пациентов с появлением клиники стенокардии 3 ФК, подтвержденной с помощью ВЭМ-пробы, у одного — повторный ИМ без зубца Q и лишь один отметил отсутствие клиники стенокардии с отрицательной ВЭМ-пробой.

Таким образом, в третьей группе пациентов с отсутствующей стенокардией и отрицательной ВЭМ-пробой до стентирования (n=12 человек), ухудшение состояния отметили 4 человека (33%). И эта группа пациентов может рассматриваться как группа риска при стентировании.

Все эти данные можно объяснить с позиции существования феномена ИП. При постепенном развитии и росте бляшки в течение нескольких лет, метаболизм миокарда приспосабливается к условиям хронической ишемии. В ответ на нагрузку миокард отвечает реакциями, вызывающими эффект ИП.

Поэтому у пациентов этой группы не возникает приступов стенокардии и ТФН высокая. После восстановления полного кровотока в системе ПНА происходит обратный процесс — переход к нормальному метаболизму в условиях достаточного количества кислорода, утрачивается в большей или меньшей степени способность к ИП. При возникновении рестеноза, который в отличие от окклюзирующей атеросклеротической бляшки, растущей в течение нескольких лет, возникает достаточно быстро в течение нескольких месяцев, метаболизм миокарда просто не успевает приспособиться к условиям ишемии. Отсюда и возникновение клиники стенокардии, которой не было ранее.

Можно оценивать результат стентирования по анатомическим (ангиографическим) и клиническим критериям. Ангиографических различий в двух группах не выявлено. Но клинически лучше результаты у больных, подверженных в большей степени ИП. Таким образом, ИП можно считать существенным фактором адаптации у больных, перенесших операцию стентирования коронарных сосудов. Хотя ИП не препятствует рестенозу, но улучшает клинический исход стентирования.

Любая технология использует естественные, природные процессы, но ставит их в контролируемые рамки. Так, ИП оказывается одним из естественных адаптивных механизмов, который может найти своё место в современной технологии лечения больных ИБС.

## ВЫВОДЫ

1. Серийная нагрузочная проба может служить достаточно эффективной моделью ишемического прекондиционирования. Прием нитроглицерина нивелирует феномен ИП.
2. Пациенты, с более выраженной склонностью к ИП лучше переносят процедуры стентирования и имеют меньше пери- и постпроцедурных осложнений ( $P < 0,001$ ).
3. Отсутствие болей после стентирования не может служить признаком отсутствия рестеноза, поэтому всем пациентам должна проводиться контрольная КАГ.
4. Не влияя на частоту рестеноза ( $P = 0,491$ ), ИП улучшает клинические исходы стентирования коронарных сосудов ( $P < 0,001$ ).
5. Отсутствие склонности к ИП, выявленное до стентирования с помощью стандартной ВЭМ-пробы, служит критерием риска развития инфаркта миокарда и нестабильного течения заболевания после стентирования коронарных артерий в случае развития рестеноза ( $P = 0,016$ ).
6. Группой риска следует считать также больных, имеющих субтотальные, гемодинамически значимые стенозы ПНА без развития коллатерального кровообращения с отрицательной ВЭМ-пробой и отсутствием клиники стенокардии.
7. Схема серийной физической нагрузки, проводимой пациентом ежедневно, наряду с медикаментозной поддержкой, служит дополнительным фактором улучшения качества жизни у больных ИБС.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед планируемой процедурой стентирования коронарных сосудов необходимо проводить ВЭМ-пробу на предмет выявления эпизодов безболевых и болевых ЭКГ-признаков ишемии, как предиктора ИП.
2. По результатам ВЭМ-пробы можно выделить группу риска больных, у которых дальнейшее течение заболевания в случае развития рестеноза после стентирования, может принять нестабильное течение и осложниться развитием инфаркта миокарда.
3. Группой риска могут рассматриваться 2 категории больных с подтвержденными с помощью КАГ гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий:
  - 1) пациенты, у которых при проведении ВЭМ-пробы клинически выявлена стенокардия напряжения при отсутствии ЭКГ-признаков ишемии;
  - 2) пациенты, у которых отсутствуют приступы стенокардии и получен отрицательный результат при проведении ВЭМ-пробы.
4. Пациентам группы риска в случае развития рестеноза при локализации поражения в ПНА следует предлагать операцию аортокоронарного шунтирования, а при развитии рестеноза в стенке ПКА или ЛОА имплантировать стенты с покрытием, препятствующим пролиферации эндотелия.
5. Оптимальный протокол серийной физической нагрузки, подобранный врачом индивидуально для каждого пациента, представляет собой 2-3-кратную нагрузку порогового уровня, чередующуюся с отдыхом до полного купирования болевых ощущений. Серийную физическую нагрузку наряду со стандартной медикаментозной поддержкой рекомендуется использовать как дополнительный фактор стабильного течения заболевания.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии [Текст]: лекция I / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов, Т.Г Михеева // Кардиология. – 1995. – Т. 35, № 3. – С. 74-83.
2. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии [Текст]: лекция II / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов, Т.Г Михеева // Кардиология. – 1995.– Т. 35, № 8. – С. 79-86.
3. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии [Текст]: лекции III, IV / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов, Т.Г Михеева // Кардиология. – 1995. – Т. 35, № 12. – С. 83-93.
4. Bolli R. «Оглушенность» миокарда [Текст] / R. Bolli, V. Dawn, X.L. Tang; США // Медикография. – 1999. – Вып. 60, Т. 21, № 2. – С. 74-75.
5. Гасилин В.С. Стенокардия [Текст] / В.С. Гасилин, Б.А. Сидоренко. – М.: Медицина, 1997. – 238.
6. Gueret P. Диагностическое обследование больных ИБС с помощью стресс-эхокардиографии на фоне проведения фармакологической нагрузочной пробы [Текст] / P. Gueret, J.L. Monin, A.M. Duval; Франция // Медикография. – 1999. – Вып. 60, Т. 21, № 2. С. 50-53.
7. Grynberg A. Роль липидов в метаболизме сердечной мышцы [Текст] / A. Grynberg; Франция // Медикография. – 1999. – Вып. 60, Т. 21, № 2. – С. 29-37.
8. Джанашия П.Х. Дислипотеидемии: клиника, диагностика, лечение [Текст]: учебное пособие / П.Х. Джанашия, В.А. Назаренко, С.А. Николенко. – М.: РГМУ, 2000. – 48 с.
9. Yellon D.M. Эндогенная защита миокарда: значение метаболической адаптации («прекондиционирования») [Текст] / D.M. Yellon, A. Dana, J.M. Walker; Великобритания // Медикография. – 1999. – Вып. 60, Т. 21, № 2. – С. 80-82.

10. Карпов Ю. А., Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения [Текст] / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин – М.: Реафарм, 2003. – 244 с.
11. Климов А.Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз [Текст] / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб.: Питер Пресс, 1995. – 304 с.
12. Lopaschuk G.D. Оптимизация метаболизма сердечной мышцы: новый подход к лечению ишемической болезни сердца [Текст] / G.D. Lopaschuk, P.F. Kantor, J.R.V. Dusk; Канада // Медикография. – 1999. – Вып. 60, Т. 21, № 2. – С. 21-27.
13. Opie L.H. Недавно выявленные ишемические синдромы и эндогенная цитопротекция миокарда: их роль в клинической кардиологии сегодня и в будущем [Текст] / L.H. Opie; Южная Африка // Медикография. – 1999. – Вып. 60, Т. 21, № 2. – С. 65-72.
14. Opie L.H. Особенности метаболизма миокарда при ишемической болезни сердца [Текст] / L.H. Opie; Южная Африка // Медикография. – 1999. – Вып. 60, Т. 21, № 2. – С. 2-4.
15. Rahimtoola S.H., США. Патофизиологическая концепция гибернации миокарда: определение, обоснование и клиническое значение [Текст] / S.H. Rahimtoola; США // Медикография. – 1999. – Вып. 60, Т. 21, № 2. – С. 76-79.
16. Струтынский А.В. Электрокардиограмма: анализ и интерпретация [Текст] / А.В. Струтынский. – М.: МЕДпресс, 1999. – 224 с.
17. Суханов В.А. Количественное обоснование метода рекальцификации цитратной крови при исследовании гемокоагуляции [Текст] / В.А. Суханов, И.О. Коряков // Лабораторное дело. – 1985. – № 12. – С. 722-724.
18. Суханов В.А. Метод оценки адекватности и гепаринизации для проведения гемодиализа [Текст] / В.А. Суханов, В.Б. Злоказов // Урология и нефрология. – 1982. – № 3. – С. 42-44.

19. Суханов В.А. Чувствительный метод диагностики гиперкоагуляции крови [Текст] / В.А. Суханов, И.О. Коряков, Е.П. Амон // Лабораторное дело. – 1991. – № 7. – С 27-31.
20. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины [Текст] (пер. с англ.) / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер – М., 1998. – 245 с.
21. Chierchia L. Метаболизм миокарда при стенокардии [Текст] / L. Chierchia; Италия // Медикография. – 1999. – Вып. 60, Т. 21, №2. – С. 45-49.
22. Schelbert H.R. Изучение метаболических процессов в миокарде человека с помощью методов ПЭТ и ОЭКТ [Текст] / H.R. Schelbert; США // Медикография. – 1999. – Вып. 60, Т. 21, № 2. – С. 54-61.
23. Arstein C.S. Изменение основного энергетического субстрата миокарда, как способ защиты от ишемического повреждения: результаты, полученные в эксперименте и в клинике [Текст] / C.S. Arstein; США // Медикография. – 1999. – Вып. 60, Т. 21, №2. – С. 13-19.
24. Acadesine: a new drug that may improve myocardial protection in coronary artery bypassgrafting (CABG) [Text] / P. Menasche, W.R.E. Jamieson, W. Flameng, M.K. Davis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1995. – Vol. 110. – P. 1096-1106.
25. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography: Executive Summary and Recommendations [Text]: A Report of the American College of cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions // Circulation. – 1999. –Vol. 99. – P. 2345-2357.
26. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical, hemodynamic, and metabolic features [Text] / E. Deutsch, M. Berger, W.G. Kussmaul, J.W. Hirshfeld, H.C. Herrmann, W.K. Laskey // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P. 2044-2051.
27. Angina pectoris prior to myocardial infarction protects against subsequent left ventricular remodeling [Text] / S.D. Solomon, N.S. Anavekar, S. Greaves, J.L.

Rouleau, C. Hennekens, M.A. Pfeffer // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43, № 9. – P. 1515-1516.

28. Angiotensin 2 induction of osteopontin expression and DNA replication in rat arteries [Text] / D. de Blois, D.M. Lombardi, E.J. Su, A.W. Clowes, S.M. Schwartz, C.M. Giachelli // *Hypertension.* – 1996. – Vol. 28. – P. 1055-1063.

29. Armstrong S. Preconditioning of isolated cardiomyocytes: induction by metabolic stress and blockade by the adenosine antagonist SPT and calphostin C, a protein kinase C inhibitor [Text] / S. Armstrong, J.M. Downey, C.E. Ganote // *Cardiovasc. Res.* – 1994. – Vol. 28. – P. 72-77.

30. Baxter G.F. Characterization of the infarct-limiting effect of delayed preconditioning: time course and dose-dependency studies in rabbit myocardium [Text] / G.F. Baxter, F.M. Gama, D.M. Yellon // *Basis Res. Cardiol.* – 1997. – Vol. 92. – P. 159-167.

31. Bolli R. Evidence that late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits is triggered by the generation of nitric oxide [Text] / R. Bolli, Z.A. Bhatti, X.L. Tang // *Circ. Res.* – 1993. – Vol. 27. – P. 832-838.

32. Bolli R. Mechanism of myocardial «stunning» [Text] / R. Bolli // *Circulation.* – 1990. – Vol. 82. – P. 723-738.

33. Bolli R. Myocardial stunning in man [Text] / R. Bolli // *Circulation.* – 1992. – Vol. 86. – P. 1671-1691.

34. Bolli R. The late phase of preconditioning [Text] / R. Bolli // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 972-983.

35. Braunwald E. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the «hibernating hibernation» [Text] / E. Braunwald, J.D. Rutherford // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1986. – Vol. 8. – P. 1467-1470.

36. Braunwald E. Stunning of the myocardium: an update [Text] / E. Braunwald // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 1991. – Vol. 5. – P. 849-851.

37. Braunwald E. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction [Text] / E. Braunwald, R.A. Kloner // *Circulation*. – 1982. Vol. 66. – P. 1146-1149.
38. Brooks G. Role of protein kinase C in ischemic preconditioning: player or spectator? [Text] / G. Brooks, D. Hearse // *Circ. Res.* – 1996. – Vol. 79. – P. 627-630.
39. Burtis C.A. Tietz Fund of Clin. Chem [Text] / C.A. Burtis, E.R. Ashwood. – fourth ed. – Publ. by W.B. Saunders Company. – 1996. – P. 394.
40. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heart stress is associated with resistance to myocardial infarction [Text] / M.S. Marber, D.S. Latchman, J.M. Walker, D.M. Yellon // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 1264-1272.
41. Cardioprotection with the KATP opener cromakalim is not correlated with ischemic myocardial action potential duration [Text] / G.J. Grover, A.J. D'Alonzo, C.S. Parham, R.B. Darbenzio // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 26. – P. 145-152.
42. Cohen M.V. Conscious rabbits become tolerant to multiple episodes of ischaemic preconditioning [Text] / M.V. Cohen, X.M. Yang, J.M. Downey // *Circ. Res.* – 1994. – Vol. 74. – P. 998-1004.
43. Cohen M.V. Myocardial preconditioning promises to be a approach to the treatment of ischaemic heart disease [Text] / M.V. Cohen, J.M. Downey // *Annu. Rev. med.* – 1996. – Vol. 84. – P. 350-356.
44. Collins-Nakai R.L. Epinephrine increases ATP production in hearts by preferentially increasing glucose metabolism [Text] / R.L. Collins-Nakai, D. Noseworthy, G.D. Lopaschuk // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267. – P. 1862-1871.
45. Conscious rabbits become tolerant to multiple episodes of ischemic preconditioning [Text] / M.V. Cohen, M.V. Cohen, X.M. Yang, J.M. Downey // *Circ. Res.* – 1994. – Vol. 74. – P. 998-1004.
46. Dana A. Ischaemic preconditioning: a clinical perspective [Text] / A. Dana, M.S. Sumeray, D.M. Yellon // *Hosp. Med.* – 1998. – Vol. 59. – P. 216-220.

47. Development of short-term myocardial hibernation. Its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation [Text] / R. Schulz, J. Rose, C. Martin, O.E. Brodde, G. Heusch // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 684-695.
48. Dennis S. C. Opie L.H. Protons in ischemia: where do they come from, where do they go to? [Text] / S.C. Dennis, W. Gevers, L.H. Opie // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1991. – Vol. 23. – P. 1077-1086.
49. Downey J.M. Preconditioning: what it is and how it works [Text] / J. M. Downey, M.V. Cohen // *Dialogues in cardiovascular medicine*. – 1997. – Vol. 2, № 4. – P. 179-193.
50. Downey J.M. The biology of preconditioning [Text] / J.M. Downey, D.M. Yellon // *Stunning, Hibernation and Preconditioning: Clinical Pathophysiology of Myocardial Ischemia*. / G.R. Heyndrickx, S.F. Vatner, W. Wijns, eds. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. – P. 105–119.
51. Evidence for an essential role of reactive oxygen species in the genesis of late preconditioning against myocardial stunning in conscious pigs [Text] / J.Z. Sun, X.L. Tang, S.W. Park, Y. Qiu, J.F. Turrens, R. Bolli // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 97. – P. 562-576.
52. Fleet W.F. Effect of serial brief ischemic episodes on extracellular K<sup>+</sup>, pH, and activation in the pig [Text] / W.F. Fleet, T.A. Johnson, C.A. Graebner // *Circulation*. – 1985. – Vol. 72. – P. 922-932.
53. Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis [Text] / K.A. Reimer, C.E. Murry, I. Yamasawa, M.L. Hill, R.B. Jennings // *Am. J. Physiol.* – 1986. – Vol. 251. – P. 1306-1315.
54. Gardil K.D. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K channels. Possible mechanisms of cardioprotection [Text] / K.D. Gardil, P. Paucek, V. Yarov-Yarovoy // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 81. – P. 1072-1082.

55. Gross G.J. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs [Text] / G.J. Gross, J.A. Auchampach // *Circ. Res.* – 1992. – Vol. 70. – P. 223-233.
56. Gross G.J. What is the second window of preconditioning and does it have any potential for clinical exploitation? [Text] / G.J. Gross // *Dialogues in cardiovascular medicine.* – 1997. – Vol. 2, № 4. – P. 205-209.
57. Gurevich V. Detection of intravascular by a serial-delution protamine sulfat test [Text] / V. Gurevich, B. Hutchinson // *Ann. Int. Med.* – 1971. – Vol. 75. – P. 695-702.
58. Hearse D.J. Activation of ATP-sensitive potassium channels: a novel pharmacological approach to myocardial protection? [Text] / D.J. Hearse // *Cardiovasc. Res.* – 1995. – Vol. 30. – P. 11-17.
59. Heyndrickx G.R. Depression of regional blood flow and wall thickening after coronary occlusion [Text] / G.R. Heyndrickx, H. Baig, P. Nellens // *Am. J. Physiol.* – 1978. – Vol. 234. – P. 653-659.
60. Hoshida S. Sublethal ischemia alters myocardial antioxidant activity in canine heart [Text] / S. Hoshida, T. Kuzuya, H. Fuji // *Am. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 264. – P. 33-39.
61. Ikonomidis J.S. Preconditioning human ventricular cardiomyocytes with brief periods of simulated ischaemia [Text] / J.S. Ikonomidis, L.C. Tumiati, R.D. Weisel // *Cardiovasc. Res.* – 1994. – Vol. 28. – P. 1285-1291.
62. Ikonomidis Y.S. Preconditioning cultured human pediatric myocytes requires adenosine and protein kinase C [Text] / Y.S. Ikonomidis, S. Toshiyumi, R.D. Weisel // *Am. J. Physiol.* – 1987. – Vol. 272. – P. 1220-1230.
63. Intraischemic preconditioning. Increased tolerance to sustained low flow ischemia bi a brief episode of no-flow ischemia without intermittent reperfusion [Text] / R. Schulz, H. Post, S. Sakka, D.R. Wallbridge, G. Heusch // *Circ. Res.* – 1995. – Vol. 76. – P. 942-950.

64. Ischemic preconditioning by partial occlusion without intermittent reperfusion [Text] / M.M.G. Koning, L.A.J. Simonis, S. de Zeeuw, S. Nieukoop, S. Post, P.D. Verdouw // *Cardiovasc. Res.* – 1994. – Vol. 28. – P. 1146-1151.
65. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel blocker [Text] / F. Tomai, F. Crea, A. Gaspardone, F. Versaci, R. De Paulis, A. Penta de Peppo // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. – P. 700-705.
66. Ischemic preconditioning in cardiac surgery: a word of caution [Text] / L.P. Perrault, P. Menasche, A. Bel, T. Dechaumaray, J. Peynet, A. Mondry, P. Olivero, R. Emanoilravier, J.M. Moalic // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1996. – Vol. 112. – P. 1378-1386.
67. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode [Text] / C.E. Murry, V.J. Richard, K.A. Reimer, R.B. Jennings // *Circ. Res.* – 1990. – Vol. 66. – P. 613-931.
68. Jenkins D.P. Ischaemic preconditioning reduces troponin T release in patients undergoing cardiac surgery [Text] / D.P. Jenkins, W.B. Pugsley, A.M. Alkhulaifi // *Heart.* – 1997. – Vol. 77. – P. 314-318.
69. Jennings R.B. Metabolism of preconditioned myocardium: effect of loss and reinstatement of cardioprotection [Text] / R.B. Jennings, L. Sebbag, L.M. Schwartz // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2001. – Vol. 33. – P. 1571-1588.
70. Katz A.M. Effects of ischemia on the contractile processes of hearts muscle [Text] / A.M. Katz // *Am. J. Cardiol.* – 1973. – Vol. 32. – P. 456-460.
71. Kent R.L. Biochemical and structural correlates in unloaded and reloaded cat myocardium [Text] / R.L. Kent, C.E. Uboh, E.W. Thompson // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1985. – Vol. 17. – P. 153-165.
72. Kloner R.A. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4: a clinical correlate to preconditioning? [Text] / R.A. Kloner // *Circulation.* – 1995. – Vol. 306. – P. 115-120.

73. Kuzuya T. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia [Text] / T. Kuzuya, S. Hoshida, N. Yamashita // *Circ. Res.* – 1993. – Vol. 72. – P. 1293-1299.
74. Late preconditioning against myocardial stunning. An endogenous protective mechanism that confers resistance to postischemic dysfunction 24 h after brief ischemia in conscious pigs [Text] / J.Z. Sun, X.L. Tang, A.A. Knowlton, S.W. Park, Y. Oiu, R. Bolli // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 95. – P. 388-403.
75. Li Y. The transient nature of the effects of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia [Text] / Y. Li, P. Whittaker, R.A. Kloner // *Am. Heart. J.* – 1992. – Vol. 123. – P. 346-353.
76. Liang B.T. Protein kinase C-dependent activation of KATP channel enhances adenosine-induced cardioprotection [Text] / B.T. Liang // *Biochem. J.* – 1998. – Vol. 336. – P. 337-343.
77. Liu Y. Ischemic preconditioning protects against infarction in rat heart [Text] / Y. Liu, J.M. Downey // *Am. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 263. – P. 1107-1112.
78. Long-term preservation of left ventricular function in medically treated patients with coronary artery disease and persistent exercise-induced ischemia [Text] / G. Fragasso, R.G. Xuereb, M. Xuereb, E. Rossetti, A. Margonato, S.L. Chierchia // *Cardiologia.* – 1999. – Vol. 44. – P. 255-260.
79. Lopaschuk G.D. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts [Text] / G.D. Lopaschuk, R.B. Wambolt, R.L. Barr // *J. Pharm. Exp. Therap.* – 1993. – Vol. 264. – P. 135-144.
80. Machal G. Atlas de thrombodynamographie [Text] / G. Machal, M.E. Leroux, M. Samama. – Paris, 1962. – P. 31-32.
81. Mitochondrial ATP dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection [Text] / Y. Liu, T. Sato, B. O'Rourke, E. Marban // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1349-1357.

82. Miura T. Does myocardial stunning contribute to infarct size limitation by ischemic preconditioning? [Text] / T. Miura, M. Goto, K. Urabe // *Circulation*. – 1991. – Vol. 84. – P. 2504-2512.
83. Morris S.D. Angiotensin-converting enzyme inhibitors potentate preconditioning through bradykinin B2 receptor activation in human heart [Text] / S.D. Morris, D.M. Yellon // *J. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 1599-1606.
84. Murry C.E. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode [Text] / C.E. Murry, V.J. Richard, K.A. Reimer // *Circ. Res.* – 1990. – Vol. 66. – P. 913-931.
85. Murry C.E. Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning [Text] / C.E. Murry, V.J. Richard, R.B. Jennings // *Am. J. Physiol.* – 1991. Vol. 260. – P. 796-804.
86. Murry C.E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [Text] / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74. – P. 1124-1136.
87. Murry C.E. Preconditioning with ischemia: is the protective effect mediated by free radical-induced myocardial stunning? [Text] / C.E. Murry, V.J. Richard, R.B. Jennings // *Circulation* – 1988. – Vol. 78, suppl. II. – P. 77.
88. Myocardial infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning: its natural decay and the effect of repetitive preconditioning [Text] / T. Miura, T. Adachi, T. Ogawa, T. Iwamoto, A. Tsuchida, O. Iimura // *Cardiovasc. pathol.* – 1992. – Vol. 1. – P. 147-154.
89. Okazaki Y. Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up phenomenon [Text] / Y. Okazaki, K. Kodama, H. Sato // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – Vol. 21. – P. 1597-1504.
90. Oliver M.F. Effects of glucose and fatty acids of myocardial ischemia and arrhythmias [Text] / M.F. Oliver, L.H. Opie // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343. – P. 155-158.

91. Opie L.H. Glucose and glycogen utilization in myocardial ischemia – changes in metabolism and consequences for the myocyte [Text] / L.H. Opie, L.M. King // *Mol. Cell. Biochem.* – 1998. – Vol. 180. – P. 3-26.
92. Pain T. Opening of mitochondrial KATP channels triggers the preconditioned state by generating free radicals [Text] / T. Pain, X-M. Yang, C.D. Critz // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 460-466.
93. Parratt J.R. Protection of the heart by ischaemic preconditioning: mechanisms and possibilities for Pharmacological exploitation [Text] / J.R. Parratt // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1994. – Vol. 73. – P. 19-25.
94. Preconditioning in isolated superfused human muscle [Text] / D.M. Walker, M.J. Walker, W.B. Pugsley, C.W. Patisson, D.M. Yellon // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1995. – Vol. 27. – P. 1349-1357.
95. Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction [Text] / F. Andreotti, V. Pasceri, D.R. Hackett, G.J. Davies, A.W. Harder, A. Maseri // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 7-12.
96. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4: a clinical correlate of preconditioning? [Text] / R. A. Kloner, T. Shook, K. Przyklenk, V.G. Davis, L. Junio, R.V. Matthews, S. Burstein, C.M. Gibson, W.K. Poole and the TIMI 4 investigators. // *Circulation.* – 1995. – Vol. 91. – P. 37-47.
97. Prolonging the delayed phase of cardioprotection by repetitive adenosine A1 receptor activation [Text] / A. Dana, G.F. Baxter, J.M. Walker, D.M. Yellon // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 67.
98. Prolonging the delayed phase of myocardial protection: repetitive adenosine A1-receptor activation maintains rabbit myocardium in a preconditioned state [Text] / A. Dana, G.F. Baxter, Y.M. Waler, D.M. Yellon // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. – P. 1142-1191.

99. Protection against infarction afforded by is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart [Text] / G.S. Liu, J. Thornton, D.M. Van Winkle, A.W.H. Stanley, R.A. Olsson, J.M. Downey. // *Circulation*. – 1991. – Vol. 84. – P. 350-356.
100. Rahimtoola S.H. A perspective on three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina [Text] / S.H. Rahimtoola // *Circulation*. – 1985. – Vol. 72, suppl. V. – P. 123-135.
101. Rahimtoola S.H. Myocardial hibernation: current clinical perspectives [Text] / S.H. Rahimtoola // *New ischemic Syndromes* / D.M. Yellon, S.H. Rahimtoola, L.H. Opie, eds. – New York: Lippincott-Raven, 1997. – P. 234.
102. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium [Text] / S.H. Rahimtoola // *Am. Heart J.* – 1989. – Vol. 117. – P. 211-221.
103. Regional ischemic «preconditioning» protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion [Text] / K. Ptzklenk, B. Bauer, M. Ovize, R.A. Kloner, P. Whittaker // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87. – P. 893-899.
104. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs [Text] / G.R. Heyndrickx, R.W. Millard, R.J. McRitchie, P.R. Maroko, S.F. Vatner // *J. Clin. Invest.* – 1975. – Vol. 56. – P. 978-985.
105. Relation between changes in blood flow of the contralateral coronary artery and the angiographic extent and function of recruitable collateral vessels arising from this artery during balloon coronary occlusion [Text] / M.K. Kyriakidis, P.N. Petropoulakis, C.A. Tentolouris, S.A. Marakas, A.G. Antonopoulos, C.V. Kourouclis, P.K. Toutouzas // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 23. – P. 869-878.
106. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction [Text] / L.A. Zornoff, H. Skali, M.A. Pfeffer, M. St John Sutton, J.L. Rouleau, G.A. Lamas, T. Plappert, J.R. Rouleau, S.D. Solomon // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39, № 9. – P. 1450-1455.
107. Role of adenosine receptors in late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits [Text] / C. Maldonado, Y. Qiu, X.L. Tang, M.V.

- Cohen, J. Auchampach, R. Bolli // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 273. – P. 1324-1332.
108. Saddik M. Myocardial triglyceride turnover during reperfusion of isolated rat hearts subjected to a transient period of global ischemia [Text] / M. Saddik, G.D. Lopaschuk // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol. 267. – P. 3825-3831.
109. Safety, tolerance, and efficacy of adenosine as an additive to blood cardioplegia in humans during coronary artery bypass surgery [Text] / R.M. Mentzer, P.S. Rahko, V. Molina-Viamonte, C.C. Canver, P.S. Chopra, R.B. Love, T.D. Cook, J.O. Hegge, R.D. Lasley // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79. – P. 38-43.
110. Schelbert H.R. C-11 palmitic acid for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron computed tomography. In vivo demonstration of impaired fatty acid oxidation in acute myocardial ischemia [Text] / H.R. Schelbert, E. Henze, H.R. Schön // *Am. Heart. J.* – 1983. – Vol. 106. – P. 736-750.
111. Sebbag L. Cardioprotection, lost 3 hours after ischemic preconditioning can be fully restored by repeated preconditioning in dogs: significance of ST-segment changes for detecting cardioprotection [Text] / L. Sebbag, S.E. Brooks, R.B. Jennings // *Eur. Heart. J.* – 1997. – Vol. 18. – P. 162.
112. Shiki K. Toof ischaemic myocardium: reperfusion-induced arrhythmias [Text] / K. Shiki, D.J. Hearse, Y.S. Ikonomidis // *Am. J. Physiol.* – 1987. – Vol. 53. – P. 1470-1476.
113. Siedel J. [Text] / J. Siedel, E.O. Hagele, J. Zigenhorn, A.W. Wahlefeld // *Clin.Chem.* – 1983. – Vol. 29. – P. 6.
114. Speechly Dick M.E. Does ischaemic preconditioning in the human involve protein kinase C and the ATP-dependent K channel? Studies of contractile function after simulated ischaemia in an atrial in vitro model [Text] / M.E. Speechly Dick, G.J. Grover, D.M Yellon // *Circ. Res.* – 1995. – Vol. 77. – P. 1030-1035.
115. Speechly Dick M.E. Does ischemic preconditioning in the human involve protein kinase C and the ATP-dependent K channel? Studies of contractile function

- after simulated ischemia in an atrial in vitro model [Text] / M.E. Speechly Dick, G.J. Grover, D.M. Yellon // *Circ. Res.* – 1995. – Vol. 77. – P. 1030-1035.
116. Steenbergen C. Mechanism of preconditioning: ionic alterations [Text] / C. Steenbergen, M.E. Perlman, R.E. London // *J. Circ. Res.* – 1993. – Vol. 72. – P. 112-125.
117. The anti-infarct effect of an adenosine A1-selective agonist is diminished after prolonged infusion as is the cardioprotective effect of ischaemic preconditioning in rabbit heart [Text] / A. Tsuchida, R. Thompson, R.A. Ollsson, J.M. Downey // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1994. – Vol. 26. – P. 303-311.
118. The Global Use of Strategies To Open occluded coronary arterhirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes [Text] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 775-782.
119. Tomai F. Effects of A1-adenosine receptor blockade by bamiphylline on ischaemic preconditioning during coronary angioplasty [Text] / F. Tomai, F. Crea, F. Gaspardone // *Eur. Heart. J.* – 1996. Vol. 17. – P. 846-853.
120. Tomai F. Ischaemic preconditioning during coronary angioplasty [Text] / F. Tomai // *Ischaemia, preconditioning and adaptation* / S.M. Marber, D.M. Yellon, eds. – Oxford, UK: BIOS Scientific Publishers, 1996. – P. 163-186.
121. Uncoupling of contractile function from mitochondrial TCA cycle activity and MVO<sub>2</sub> during reperfusion of ischemic hearts [Text] / B. Liu, Z. El Alaoui-Talibi, A.S. Clanachan, R. Schulz, G.D. Lopaschuk // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 270. – P. 72-80.
122. Value of the electrocardiogram in predicting left ventricular enlargement and dysfunction after myocardial infarction [Text] / C. Manes, M.A. Pfeffer, J.D. Rutherford, S. Greaves, J.L. Rouleau, J.M. Arnold, F. Menapace, S.D. Solomon // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 114(2). – P. 99-105.
123. Vanoverschelde J.L. Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted collateral-

- dependent myocardium [Text] / J.L. Vanoverschelde, W. Wijns, C. Depre // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87. P. 1513-1523.
124. Vura R.S. The activated plasma recalcification time [Text] / R.S. Vura, C.E. Speicher // *Am. J. Clin. Path.* – 1975. – Vol. 64. – P. 80-86.
125. Weiss R.G. Attenuated glycogenolysis reduces glycolytic catabolite accumulation during ischemia in preconditioned rat hearts [Text] / R.G. Weiss, C.P. de Albuquerque, K. Vandegaer // *Circ. Res.* – 1996. – Vol. 79. P. 435-446.
126. Yao Z. Effects of the KATP channel opener bimakalim on coronary blood flow, monophasic action potential duration, and infarct size in dogs [Text] / Z. Yao, G.J. Gross // *Circulation*. – 1994. Vol. 89. – P. 1769-1775.
127. Yellon D.M. «A second window of protection» or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? [Text] / D.M. Yellon, G.F. Baxter // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1995. – Vol. 27. – P. 1023-1034.
128. Yellon D.M. Can acute preconditioning be mimicked and exploited with pharmacological agents? [Text] / D.M. Yellon, G.F. Baxter // *Dialogues in cardiovascular medicine*. – 1997. – Vol. 2, № 4. – P. 210-215.
129. Yellon D.M. Ischaemic preconditioning limits infarct size in the rat heart [Text] / D.M. Yellon, A.M. Alkhulaifi, E.E. Browne // *Cardiovasc. Res.* – 1992. – Vol. 26. – P. 983-987.
130. Yellon D.M. Preconditioning the human myocardium [Text] / D.M. Yellon, A.M. Alkhulaifi, W.B. Pugsley // *Lancet*. – 1993. – Vol. 342. – P. 276-277.
131. Yellon D.M. Preconditioning the human myocardium [Text] / D.M. Yellon, A.M. Alkhulaifi, W.B. Pugsley // *Lancet*. – 1993. – Vol. 342. – P. 276-277.
132. Ytrehus K. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation [Text] / K. Ytrehus, J. Liu, J.M. Downey // *Am. J. Physiol.* – 1994, – Vol. 266. – P. 1145-1152.
133. Ytrehus K. Rat and rabbit heart infarction: effects of anesthesia, perfusate, risk zone, and method of infarct sizing [Text] / K. Ytrehus, Y. Liu, A. Tsuchida // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267. – P. 2383-2390.

134. Тодосийчук В.В. Дипиридамол усиливает феномен «разогрева» (warm-up) у больных ИБС [Электронный ресурс] / В.В. Тодосийчук, В.А. Кузнецов, М.Л. Беляева; Тюменский кардиологический центр – филиал НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. – Режим доступа: <http://www.medlink.ru/conferences/smdsss-28.6.2000/26.html>
135. Тодосийчук В.В. Ишемическое прекондиционирование: параметры ишемии миокарда зависят от времени между эпизодами (данные холтеровского мониторирования ЭКГ) [Электронный ресурс] / В.В. Тодосийчук, В.А. Кузнецов; Тюменский кардиологический центр – филиал НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. – Режим доступа: <http://www.cor.neva.ru/vestnic/n17/text94.htm>
136. Чичерин И.Н. Ишемическое прекондиционирование как фактор защиты миокарда. Кардиопротекция средствами анестезии. Миокардиальный станнинг и гибернация [Электронный ресурс] / И.Н. Чичерин. – Режим доступа: <http://www.dideco.ru/Rew/IPC.htm>