

На правах рукописи

Герасимова Анастасия Владимировна

**ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ
У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Ховаева Ярослава Борисовна

Официальные оппоненты:

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой
госпитальной терапии с курсами кардиологии
и функциональных методов диагностики ФПК и ПП
ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская
академия» Минздрава России

Максимов Николай Иванович

д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой
внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский
исследовательский медицинский университет»
Минздрава России

Тарловская Екатерина Иосифовна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» июня 2018 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России по адресу г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом – на сайтах www.vak.ed.gov.ru и www.pmsa.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Минаева Наталия Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Известно, что атеросклеротическое поражение определенного сосудистого региона сопровождается не только поражением соответствующего органа, но и повышает риск общих сердечно-сосудистых событий, в том числе коронарный риск (ESC, 2017). Так, пациенты с атеросклерозом прецеребральных артерий, кроме риска цереброваскулярных осложнений, имеют повышенный риск инфаркта миокарда и сердечной смерти (Belcaro G. et al., 2001; Giannopoulos A. et al., 2015). При этом, ведущее место в структуре острых сердечно-сосудистых событий занимает острый коронарный синдром, который является одной из самых распространенных причин смертности населения, в том числе в трудоспособном возрасте.

Показано, что наличие атеросклеротического поражения сонных артерий у больных различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), по данным ангиографии, ассоциируется с коронарным атеросклерозом (Шарафеев А.З. и др., 2011; Tarantini G. et al., 2010). Л. А. Рогозина и соавт. (2012) выявили, что при наличии стеноза внутренней сонной артерии более 50% у больных пожилого возраста в анамнезе чаще встречается инфаркт миокарда.

Однако остается малоизученными особенности изменений артерий брахиоцефальной области (БЦО), которые доступны для ультразвукового исследования, у больных с обострениями ИБС, в том числе при нестабильной стенокардии (НС).

Степень разработанности темы

В научной литературе накоплен большой материал, свидетельствующий о неуклонном росте заболеваемости ИБС и ее связи с действием универсальных факторов риска: артериальной гипертензии (Nicholls S.J. et al., 2010), гиперхолестеринемии (Pekkanen J. et al., 1990), сахарного диабета (Bayturan O. et al., 2010), малоподвижного образа жизни, ожирением (Perk J. et al., 2012), курением (Frey P., et al., 2011), отягощенным семейным анамнезом (Otake Y. et al., 2013), которые определяют выраженность атеросклеротического процесса и переход стабильной стенокардии в нестабильную. Было выяснено, что независимыми предикторами прогрессирования ИБС

являются: развитие дисфункции эндотелия, артериальной жесткости, изменение КИМ и ремоделирование диаметра артериальных сосудов (Флоря В.Г. и др., 1996; Jeremias A. et al., 2001; Cortez-Cooper M.Y. et al., 2003; Aggoun Y. et al., 2005; Орлова Я.А. и др., 2010; Морошкин В.С. и др., 2012; Гапон Л.И. и др., 2013). Однако до настоящего времени нет комплексных исследований возрастной динамики ремоделирования сосудов брахиоцефальной области (БЦО) у лиц с нестабильной стенокардией с учетом структуры сосудистой стенки (эластический, смешанный и мышечный тип). Не проведен анализ изменений в сравнении с возрастной динамикой у практически здоровых лиц. Не изучены также селективные факторы риска, ведущие к функциональному и структурному ремоделированию этих сосудов и предикторы развития и обострения атеросклеротического процесса. Не исследована частота встречаемости атеросклеротических бляшек, их функциональные характеристики в сосудах БЦО разного структурного типа у больных нестабильной стенокардией и практически здоровых лиц.

Актуальными остаются вопросы консервативного лечения, направленные на снижение прогрессирования ИБС.

Цель исследования

Охарактеризовать динамику ремоделирования брахиоцефальных артерий с учетом морфологического типа сосудов (эластический, смешанный и мышечный) у больных нестабильной стенокардией и через год после ее развития.

Задачи исследования

1. Изучить особенности структурного и функционального ремоделирования брахиоцефальных артерий разного типа у больных нестабильной стенокардией, оценить возрастную динамику в сравнении с практически здоровыми лицами и формирование предикторов прогрессирования заболевания.

2. Изучить особенности и факторы риска развития атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях разного функционального типа у лиц с наличием нестабильной стенокардии без нее, исходно и в динамике через год.

3. Оценить влияние на процесс ремоделирования сосудов БЦО и плечевой артерии у пациентов нестабильной стенокардией разных ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (иАПФ).

Научная новизна

Проведена комплексная проспективная оценка структурно-функционального ремоделирования артерий БЦО разного типа, а также плечевой артерии у пациентов с нестабильной стенокардией. Установлено, что у больных ИБС эксцентрическое ремоделирование артерий эластического типа развивается уже к 40–49 годам и связано с курением, турбулентностью кровотока и повышенной насосной функцией левого желудочка (ЛЖ). Ремоделирование артерий смешанного и мышечного типов развивается на десятилетие позже. Выявлено, что увеличение комплекса интима-медиа (КИМ) этих артерий и эндотелиальная дисфункция происходит уже к 40 годам и усугубляется с возрастом. Кроме того, жесткость стенки этих артерий значительно больше, чем у здоровых, и увеличивается с возрастом, повышением систолического и пульсового АД, гипертриглицеридемией.

Показано, что у 92,4% больных ИБС выявленные бляшки в БЦО чаще имеют ультразвуковые признаки нестабильности и больший процент стеноза.

Установлено, что структурно-функциональная характеристика брахиоцефальных артерий у практически здоровых лиц постепенно изменяется с возрастом и не зависит от антропометрических и половых характеристик. Статистически достоверные изменения диаметров, КИМ, жесткости артерий БЦО всех типов выявляются к 60–69 годам, а функциональные возможности эндотелия сосудов у практически здоровых лиц сохраняются до 60 лет. Возрастные изменения сосудов сочетаются с формированием стабильных атеросклеротических бляшек.

Теоретическая и практическая значимость

Изучены структурно-функциональные особенности артерий БЦО у больных нестабильной стенокардией, в сравнении со здоровыми ровесниками. Выявлены УЗИ маркеры изменений артерий БЦО, которые могут быть использованы в практической работе для выявления группы риска коронарного атеросклероза.

Научно обосновано, что применение периндоприла в составе комплексной терапии при нестабильной стенокардии приводит к более выраженному обратному структурно-функциональному ремоделированию сосудов и улучшению эндотелиальной функции, в сравнении с эналаприлом.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных нестабильной стенокардией ремоделирование брахиоцефальных артерий выражено уже в 40–49 лет и зависит от структурного типа сосудов. Предикторами развития нестабильной стенокардии являются увеличение диаметра и жесткости сосудов эластического типа, утолщение КИМ сосудов мышечного типа, снижение активности эндотелиального релаксирующего механизма. Факторы риска структурно-функционального ремоделирования сосудов эластического и мышечного/смешанного типов различны.

2. Атеросклеротические изменения БЦА у больных ИБС формируются раньше, чем у лиц без ИБС, их развитие ассоциируется с турбулентностью кровотока и дисфункцией эндотелия. Атеросклеротические бляшки локализуются в артериях всех типов и в половине случаев характеризуются по ультразвуковой картине как «нестабильные». Нестабильность бляшек коррелирует с систолическим и пульсовым давлением и возрастом.

3. Применение периндоприла в комплексной терапии больных нестабильной стенокардией в течение 6 месяцев сопровождается улучшением упруго-вязких свойств артерий, показателей эндотелиальной функции артерий мышечного типа.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в практику отделений функциональной диагностики и кардиологии ГБУЗ ПК ГКБ №2 имени Ф.Х. Граля. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре терапии и семейной медицины ФДПО ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе исследования результатов обусловлена достаточным объемом выборки, рассчитанным с учетом размера генеральной совокупности, применением репрезентативного наблюдения методом случайного отбора с использованием современных методов исследования системы кровообращения. Статистическая обработка данных проведена с использованием программного статистического пакета Statistica 7.0. (StatSoft, USA). Для оценки полученных результатов использовались параметрические методы при нормальном характере распределения изучаемых величин и непараметрические – при отклонении распределения признаков от нормального. Результаты исследования представлены в виде средней величины и ее ошибки ($M \pm m$). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии по кардиологии и терапии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России 22 декабря 2017г.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации темы 1150310059.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология (содержание пунктов 3, 6, 13 и 14 из Паспорта специальности).

Личный вклад автора в исследование

Личный вклад автора в сбор и обработку материала, его анализ и подготовку к публикациям составил 80%. Наблюдение за пациентами, дуплексное исследование сосудов, создание компьютерной базы данных, статистическая обработка и обобщение результатов, подготовка публикаций по теме диссертации и ее написание выполнены автором лично. На основании изучения данных литературы, использования практического опыта ведения пациентов автором под руководством профессора Я.Б. Ховаевой была сформулирована научная гипотеза, что позволило определить цель и задачи исследования, разработать дизайн, выбрать оптимальные методы для решения поставленных задач.

Объем и структура диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 137 машинописных страниц и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3-х глав, посвященных результатам собственного исследования, и заключения, которое включает обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 212 источников, из которых 104 отечественных и 108 зарубежных. Работа иллюстрирована 47 таблицами, 11 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в период с 2011 по 2013 г. в кардиологическом отделении ГБУЗ ГКБ№2 им. Ф.Х. Гралья. Получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России на проведение научного исследования с участием человека. Согласно п.5.6.1. приказа № 163 (ОСТ 91500.14.0001–2002) МЗ РФ работа велась на основе информированного добровольного согласия пациентов с соблюдением принципов биомедицинской этики.

Работа представляет собой простое проспективное открытое исследование, в котором методом случайной выборки приняли участие 66 больных нестабильной стенокардией (группа 1) и 59 практически здоровых лиц (группа 2). Для группы лиц с диагнозом «ИБС. Нестабильная стенокардия» критериями включения являлись:

- 1) диагноз нестабильной стенокардии (Braunwald IB);
- 2) возраст от 40 до 70 лет;
- 3) письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Несоответствие критериям включения.
2. Пороки сердца любой этиологии.
3. ХСН III и IV функциональный класс по NYHA.
4. Указание на острое расстройство мозгового кровообращения.
5. Признаки развития острого или обострения хронического инфекционного или паразитарного заболевания.
6. Злокачественные новообразования.
7. Заболевания эндокринной системы.
8. Наличие сопутствующих заболеваний пищеварительной системы, таких как вирусные гепатиты, язвенный колит, обострение язвенной болезни желудка и ДПК.
9. Беременность, лактация.
10. Наличие психических заболеваний.
11. Анемия.
12. Хронические болезни почек.
13. Системные заболевания соединительной ткани.
14. Другая тяжелая соматическая патология.

Повторное обследование пациентов с ИБС проводилось через 3, 6 и 12 мес. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

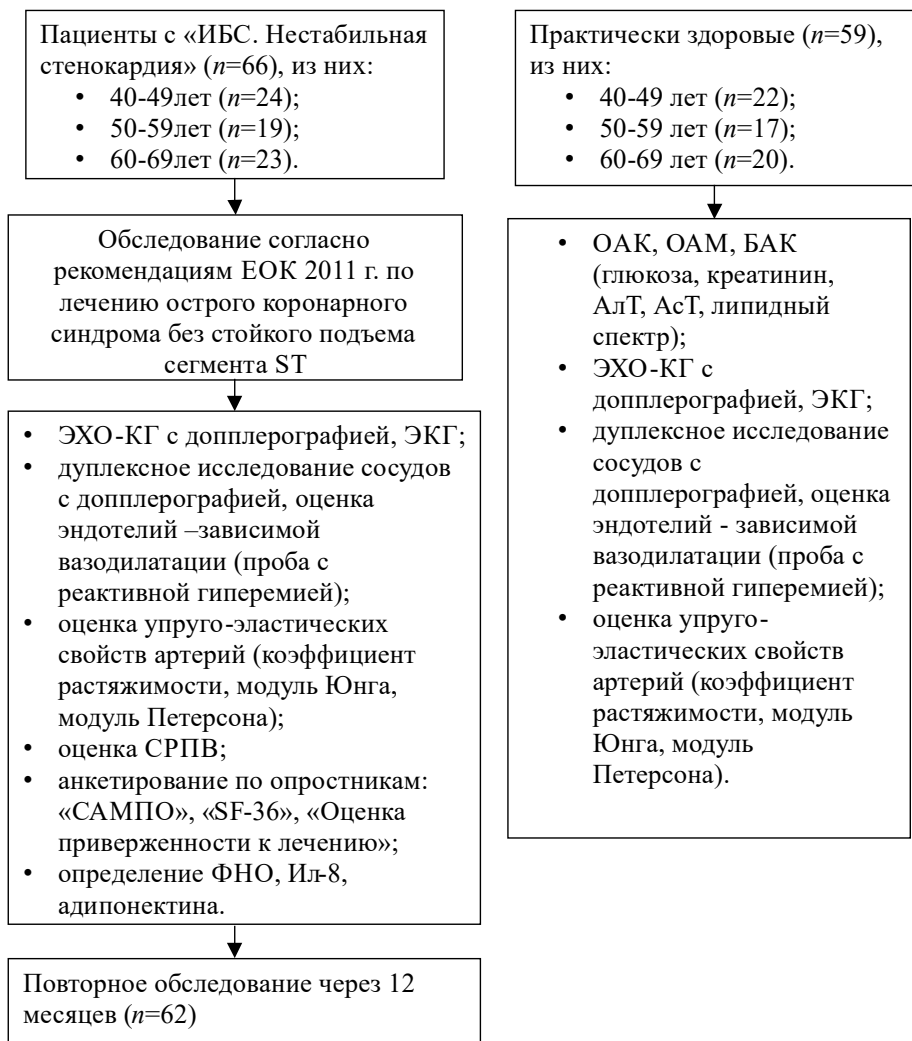


Рисунок 1. Дизайн исследования

При исследовании спустя год отклик составил 94% (двое отказались от обследования, 2 человека умерли). Таким образом, повторно через год обследовано 62 человека (37 мужчин и 25 женщин).

С целью определения нормативных значений изучаемых показателей была сформирована группа сравнения, включившая 59 практически здоро-

вых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, среди которых 29 мужчин и 30 женщин (средний возраст $53,7 \pm 7,3$ лет).

Промежуточным исследованием стало обследование 30 приверженных к лечению пациентов (средний возраст $62,9 \pm 2,0$) с нестабильной стенокардией через 3 и 6 месяцев от исходного обследования. Его целью явилась оценка динамики структурно-функциональных показателей артерий эластического, смешанного и мышечного типов после 3 и 6 месяцев приема в комплексной терапии эналаприла или периндоприла. Для этого исследуемые пациенты с нестабильной стенокардией были рандомизированы на 2 группы. В первую группу вошли 15 человек, которым в комплексной терапии назначали периндоприл (престаримум А, Лаборатории Сервьё, Франция) в начальной дозе 2,5–5 мг/сут. с последующим подбором дозы по уровню АД. Средняя доза периндоприла составила 5,7 мг/сут. Во вторую группу вошли 15 человек, которые в составе комплексной терапии получали эналаприл (ренитек, Merck Sharp & Dohme, Нидерланды), в средней дозе 16,6 мг/сут. (рис.2).

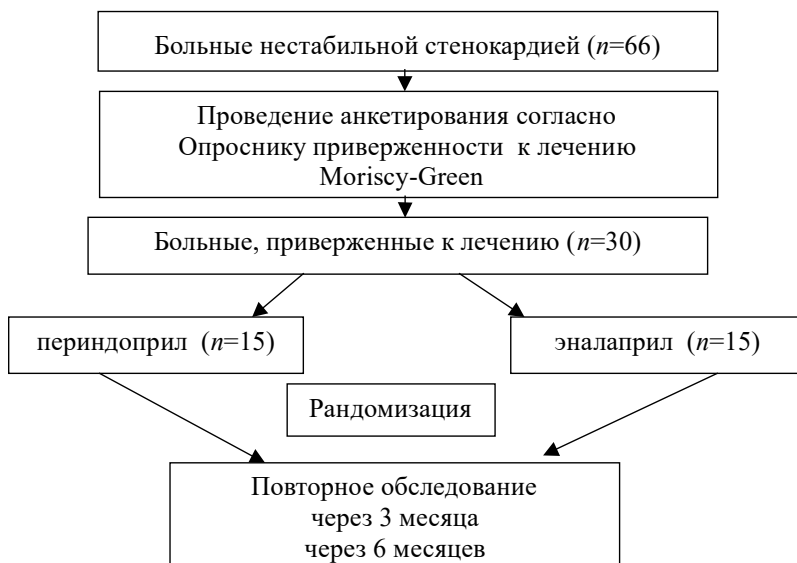


Рисунок 2. Дизайн исследования подгруппы лечения

Всем, включенным в исследование, проводилось общеклиническое обследование, ЭКГ, ЭХО-КГ с доплерографией, дуплексное исследование сосудов (рис. 2) на аппарате Vivid S6 с использованием линейного датчика 8L-RS в диапазоне частот 4–13 МГц.

Оценивали ход артерии, состояние просвета, толщину стенки, определяли систолический и диастолический диаметры артерий, определяли количество атеросклеротических бляшек, процент стеноза. Для оценки структуры атеросклеротических бляшек использовали классификацию Gray–Weale (1988), степень стенотического поражения исследуемых артерий оценивали по Reuternvon G.M. (2012).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ состава групп представлен в таблицах 1 и 2. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ.

Т а б л и ц а 1

Исходная клиническая характеристика групп с нестабильной стенокардией (1 группа) и здоровых лиц (2 группа)

Параметр	1-я группа (N= 66)	2-я группа (N=59)
Возраст, годы	61,3±9,5	53,7±7,3
Мужчины/женщины	40/26	29/30
ИМТ, кг/м ²	29±1,6	28,2±1,4
Курение, кол-во чел.	27	26
АГ, кол-во чел.	31	0
Стабильная стенокардия в анамнезе, кол-во чел.	64	0
Инфаркт миокарда в анамнезе, кол-во чел.	20	0
Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, кол-во чел.	13	0
ХСН I и II ф.к.	61	0

Т а б л и ц а 2

Показатели артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с нестабильной стенокардией (1 группа) и здоровых лиц (2 группа)

Параметр	1 группа (N= 66)	2 группа (N=59)	P
САД, мм рт.ст.	140±19,0	128±17,7	0,006
ДАД, мм рт.ст.	84,5±9,9	78,8±9,5	0,012
ПАД, мм рт.ст.	55,5±6,5	49,2±8,4	0,005
ЧСС, уд/мин	65,4±4,3	70,8±5,2	0,004

У больных ИБС с нестабильной стенокардией ремоделирование артерий брахиоцефальной области (рис. 3) идет неравномерно: раньше, к 40 годам, и в большей степени изменяется диаметр сосудов эластического типа (ПГС), затем – смешанного, в меньшей степени – мышечного. Процесс прогрессирует с возрастом и наиболее выражен в 60–69 лет. По средним данным, СДвн ПГС в группе больных и здоровых равен $12,4 \pm 1,7$ и $10,6 \pm 0,9$ мм ($p=0,0005$), ДДвн – соответственно $12,1 \pm 1,8$ и $10,2 \pm 0,9$ мм ($p=0,0001$), ТС – $1,64 \pm 0,17$ и $1,54 \pm 0,2$ мм ($p=0,027$). По данным факторного анализа увеличение систолического и диастолического диаметров ПГС у больных, ассоциируется с КДО ЛЖ ($F1= -0,96$), а толщина его стенки – с КДР и КСР ЛЖ ($F2=0,93$ и $0,89$ соответственно), то есть изменения диаметров и толщины стенки связаны с нагрузкой, задаваемой сердцем. Уже в 40–49 лет у больных выявляется корреляция диаметров ПГС с увеличением фракции выброса ($r=0,58$, $p=0,003$). Сформированное к 40 годам эксцентрическое ремоделирование ПГС усугубляется курением ($r=0,89$, $p=0,0001$) и турбулентностью кровотока в сосудах ($r=0,82$, $p=0,0002$).

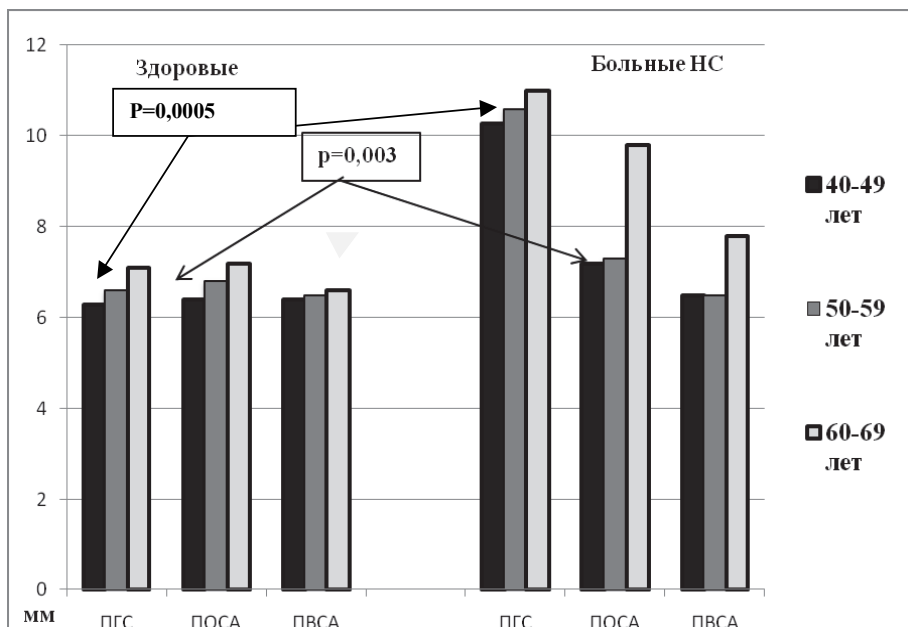


Рисунок 3. Систолический диаметр артерий разных типов в двух группах в зависимости от возраста

Примечание: ПГС – плечеголовный ствол; ПОСА – правая общая сонная артерия; ПВСА – правая внутренняя сонная артерия.

У больных НС отношение диаметров к толщине сосудистой стенки изучаемых артерий меньше, то есть наибольшему изменению подвержена сосудистая стенка. Утолщение сосудистой стенки происходит за счет всех слоев, но преимущественно за счет утолщения КИМ (отношение толщины КИМ к толщине сосудистой стенки) и зависит от типа сосуда брахиоцефальной области. Утолщение адвентиции менее выражено в артериях эластического и смешанного типов, более выражено в артериях мышечного типа. Структурное ремоделирование внутренней и средней оболочек сосудов брахиоцефальной области также протекает неравномерно (рис.4). КИМ ПГС у больных мало отличается от здоровых во все возрастные периоды, хотя в среднем по группе больных больше ($1,3 \pm 0,13$ мм), чем у здоровых ($1,16 \pm 0,17$ мм, $p=0,001$). КИМ сосудов смешанного и мышечного типов у больных существенно больше уже к 40 годам ($p=0,05-0,01$) и продолжает увеличиваться с возрастом.

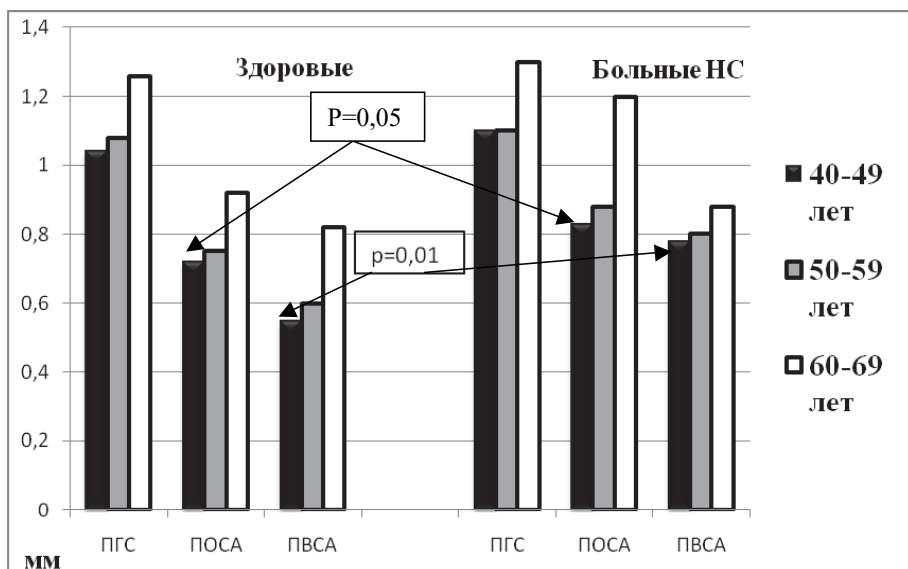


Рисунок 4. Изменение КИМ артерий различных типов в двух группах в зависимости от возраста

Примечание: ПГС – плечеголовной ствол; ПОСА – правая общая сонная артерия; ПВСА – правая внутренняя сонная артерия.

Одна из причин увеличения КИМ сосудов смешанного и мышечного типов – нарушение функции эндотелиального релаксирующего механизма (ЭРМ), которое выявляется у больных к 40 годам. Факторный анализ пока-

зал, что в этом возрасте показатели ЭРМ ($F1=0,90-0,98$) комплектуются в фактор $F1$ с величиной КИМ ОСА ($F1=0,83$) и показателями бляшек ОСА ($F1=0,72-0,87$). КИМ ВСА ($F1=0,96$) также объединяется в комплекс с показателями ЭРМ ($F1=0,82-0,91$) и характеристиками бляшек ОСА ($F1=0,84-0,90$). В таблице 3 представлена характеристика ЭРМ у больных с нестабильной стенокардией в сравнении с практически здоровыми лицами на примере плечевых артерий.

Т а б л и ц а 3

Структурно-функциональные показатели плечевой артерии в разные возрастные десятилетия у пациентов с нестабильной стенокардией (1 группа) и здоровых лиц (2 группа)

Возраст, года	Группа	СД, мм	ДД, мм	КИМ, мм	РГ60с, мм	% прироста диаметра
40–49	1 (N=24)	4,8±0,2	4,64±0,2	0,45±0,04	4,9±0,2	5,6%
	2 (N=22)	3,87±0,2	3,77±0,2	0,34±0,04	4,2±0,2	8,5%
	<i>P</i>	0,02	0,02	0,01	0,04	0,001
50–59	1 (N=19)	4,4±0,7	4,2±0,7	0,42±0,04	4,43±0,7	5,4 %
	2 (N=17)	4,2±0,7	4,1±0,7	0,37±0,04	4,58±0,6	9,0%
	<i>P</i>	0,4	0,7	0,05	0,6	0,003
60–69	1 (N=23)	4,3±0,7	4,1±0,5	0,44±0,04	4,3±0,7	4,8%
	2 (N=20)	4,1±0,7	4,0±0,7	0,4±0,01	4,38±0,5	6,8%
	<i>P</i>	0,7	0,8	0,07	0,8	0,02

Свойства стенки сосудов разных структурно-функциональных типов брахиоцефальной области оценены по модулю Юнга. Жесткость структур ПГС, ОСА, ВСА и НСА значительно больше у больных, чем у здоровых, в изученные возрастные периоды ($p=0,0001$) и увеличивается с возрастом ($p=0,0002$) (рис. 5). Факторный анализ показал, что для всех сосудов у больных ремоделирующими причинами являются АД пульсовое ($F1=0,94$), систолическое АД ($F1=0,87$) и в меньшей степени – концентрация ТГ в крови ($F1=0,72$). У здоровых повышение жесткости ПГС и ОСА обусловлено старением ($F2=0,82$) и никотиновой зависимостью ($F2=0,72$), тогда как не выявлено связи между АД, липидами крови и величиной модуля Юнга.

Для выяснения роли структур стенки в формировании жесткости проведен расчет отношения КИМ к внутреннему диастолическому диаметру. Этот показатель в ПГС одинаков у больных и здоровых, то есть изменения жесткости стенки ПГС связаны, по-видимому, не с количественным ремоделированием стенки, а с изменением ее свойств и соотношением эластина

и коллагена (Vlachopoulos C. et al., 2001). В сосудах смешанного и мышечного типов оценен тонус мышц средней оболочки по показателю АТ и масса мышечной ткани по отношению КИМ к ДдВн. У больных АТ ПОСА, ПВСА и ПЛА меньше, чем у здоровых (соответственно $69,6 \pm 1,3$ и $72,3 \pm 1,7$; $76,1 \pm 12$ и $90,1 \pm 12$; $70,9 \pm 6,7$ и $78,5 \pm 4,4$ усл. ед.), что соответствует более высокому тонусу сосудов. А отношение КИМ к ДдВн в ПОСА и ПНСА больше, чем у здоровых, что говорит о формировании гипертрофии средней оболочки этих артерий (соответственно $0,125 \pm 0,01$ и $0,108 \pm 0,01$; $0,13 \pm 0,02$ и $0,10 \pm 0,01$ усл. ед.).

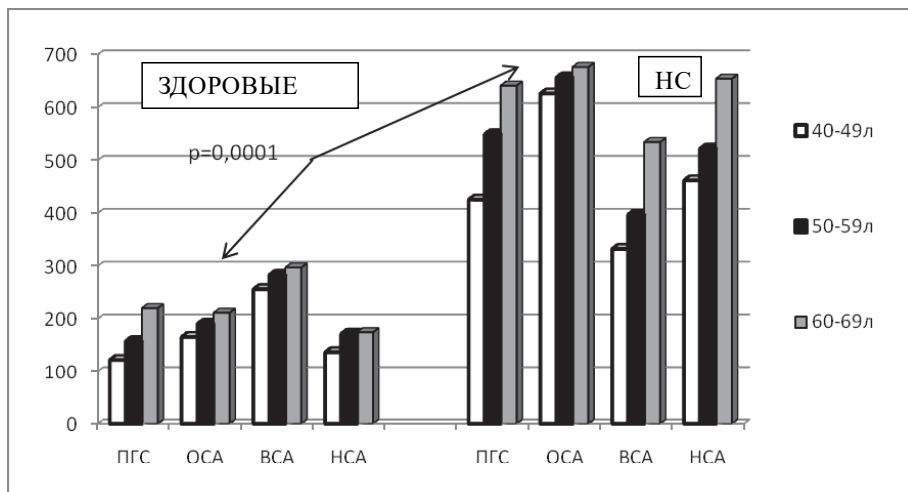


Рисунок 5. Показатели модуля Юнга брахиоцефальных артерий в группе пациентов с нестабильной стенокардией и группе здоровых лиц, в разных возрастных десятилетиях

Примечание: ПГС – плечеголовной ствол; ОСА – общие сонные артерии; ВСА – внутренние сонные артерии; НСА – наружные сонные артерии.

У лиц с нестабильной стенокардией атеросклеротический процесс в сосудах шеи характеризуется большей выраженностью и встречается в 92,4%. На пятом десятилетии бляшки выявлялись в 62,4%, а в следующие десятилетия – в 100%; бляшки формируются на десятилетие раньше, чем у здоровых. Частота встречаемости бляшек в изученных артериях была выше в 2–5 раз в сравнении с группой здоровых лиц. Все выявленные бляшки были больше по размерам, и процент стеноза колебался от 15 до 72%, что значительно больше, чем в группе сравнения. Выраженность степени стеноза связана с возрастом. В соответствии с классификацией Г.М.

Von.Reutern et.al., (2012) в 38% случаев выявлялся атеросклероз легкой степени выраженности, в 59% случаев – умеренной степени и в 3% – выраженный. У больных наибольшее число атеросклеротических бляшек выявлялось в артериях эластического и смешанного типов (22,7 и 50%), меньше – в артериях мышечного типа (4,5–7,6%). Корреляционный анализ показал, что высота бляшки, процент стеноза связаны с турбулентностью кровотока ($r=0,76-0,99$; $p =0,001$). Турбулентность кровотока можно рассматривать как фактор риска развития бляшек: SBI в ОСА у больных в 4 раза больше, чем у здоровых ($17,2 \pm 1,9$ и $4,07 \pm 0,2$ соответственно).

У лиц с нестабильной стенокардией атеросклеротические бляшки, которые соответствуют морфологическим проявлениям прогрессирования атероматоза, встретились в 48% случаев, что в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, то есть преобладают бляшки, которые можно характеризовать как нестабильные. Имеется возрастная зависимость нарастания этого типа бляшек у лиц с нестабильной стенокардией. Нестабильность бляшек, в частности их неровный контур и гипозоногенная структура, по данным ФА, коррелирует в разных сосудах с систолическим ($\Phi 1=0,83-0,88$) и пульсовым АД ($\Phi 1=0,70-0,79$), также выявлена связь с возрастом ($\Phi 1=0,69$).

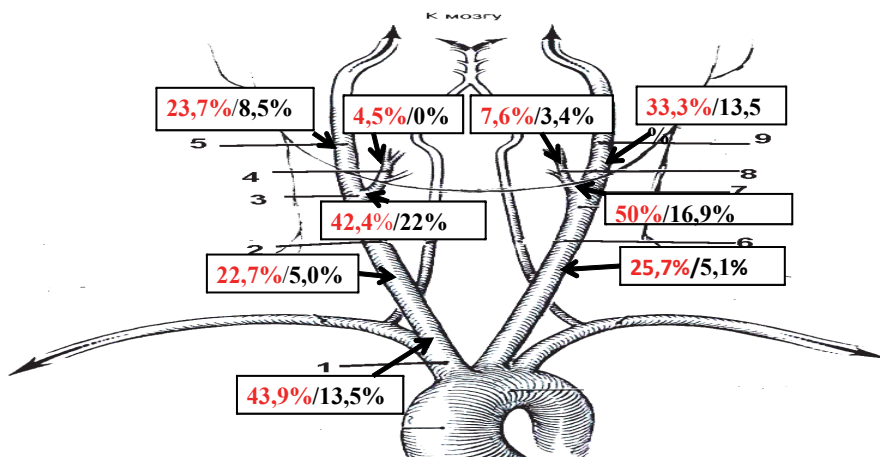


Рисунок 6. Частота встречаемости атеросклеротических бляшек (цифры в рамке: слева – группа пациентов с нестабильной стенокардией, справа – группа здоровых лиц)

Примечание: 1 – плечеголовной ствол; 2 – ствол правой общей сонной артерии; 3 – бифуркация правой общей сонной артерии; 4 – правая наружная сонная артерия; 5 – правая внутренняя сонная артерия; 6 – ствол левой общей сонной артерии; 7 – бифуркация левой общей сонной артерии; 8 – левая наружная сонная артерия; 9 – левая внутренняя сонная артерия.

Нами проведено исследование влияния периндоприла и эналаприла на состояние артерий у больных с нестабильной стенокардией, которое показало, что периндоприл обладает достаточно выраженными влияниями на артерии мышечного типа (плечевая, внутренняя и наружная сонные артерии). Это проявляется снижением их жесткости, увеличением коэффициентов податливости и растяжимости, уменьшением СРПВ, улучшением показателей эндотелиальной функции плечевой артерии после его приема, в течение 3 и 6 месяцев в составе комплексной терапии (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

Динамика функциональных показателей артерий на фоне приема периндоприла в комплексной терапии (n=15)

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	P
Правая плечевая артерия				
Коэффициент растяжимости, мм/мм рт.ст.	1,20±0,27	1,97± 0,20	3,21±0,21	0,029
Коэффициент податливости, м ² кПа	1,22±0,20	1,66± 0,19	2,79±0,20	0,048
Модуль Петерсона, кПа	7,79±0,46	6,42±0,53	7,62±0,47	0,049
Модуль Юнга, кПа	507,6±12,6	494,6± 10,93	485,2±9,8	0,048
СПВ, м/с	11,4±0,50	10,8±0,49	8,7±0,39	0,05
Прирост диаметра ППА на 60 сек., %	1,1 ±2,9	8,8±4,3	9,6±4,1	0,047
Прирост диаметра ППА на 120 сек., %	4,9±2,9	11,9±4,5	12,4±4,5	0,054
Правая внутренняя сонная артерия				
СДвн, мм	7,28±1,4	6,98±1,4	7,1±0,6	0,08
ДДвн, мм	6,76±1,6	6,55±1,6	6,5±0,7	0,09
КИМ,мм	0,83±0,1	0,78±0,1	0,89±0,2	0,05
ТС, мм	1,12±0,2	1,10±0,2	1,16±0,2	0,9
Коэффициент растяжимости, мм/мм рт.ст.	3,43±0,29	6,96±0,24	8,76±0,22	0,03
Модуль Юнга, кПа	437,6±17,0	211±15,1	158±15,8	0,02

После приема в составе комплексной терапии эналаприла отмечено менее выраженное увеличение коэффициента растяжимости и влияние на эндотелиальную функцию артерий (табл. 5).

**Динамика функциональных показателей артерий после приема
эналаприла в комплексной терапии (n=15)**

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	P
Правая плечевая артерия				
Коэффициент растяжимости, мм/мм рт.ст.	0,92±0,14	1,75±0,40	2,11±0,39	0,041
Коэффициент податливости, м ² /кПа	1,22±0,19	1,30± 0,15	1,38± 0,15	0,64
Модуль Петерсона, кПа	6,82±0,45	6,96±0,48	7,2±0,48	0,67
Модуль Юнга, кПа	507,6±18,5	501,3± 17,36	496,5± 17,36	0,38
СПВ, м/с	12,4±1,01	11,5±0,45	10,6±0,35	0,42
Прирост диаметра ППА на 60 сек.,%	1,8 ±2,4	9,8±2,7	10,2±1,9	0,08
Прирост диаметра ППА на 120 сек.,%	3,4±2,4	3,8±0,2	4,4±0,17	0,07
Правая внутренняя сонная артерия				
СДвн, мм	7,35±1,4	7,21±1,34	7,32±1,31	0,5
ДДвн, мм	6,48±1,6	6,32±1,6	6,40±1,58	0,2
КИМ, мм	0,86±0,1	0,87±0,1	0,9±0,1	0,08
ТС, мм	1,13±0,2	1,13±0,2	1,13±0,2	1,0
Коэффициент растяжимости, мм/мм рт.ст.	3,49±0,29	5,03±0,3	5,76 ±0,3	0,9
Модуль Юнга, кПа	437,6±17,0	302±15,8	287±15,6	0,08

Через год после первичного обследования пациентов с нестабильной стенокардией происходит уменьшение диастолического диаметра артерий смешанного типа (правой общей сонной артерии) на 16,9%, которое связано со снижением уровня АД ($\Phi_1=0,732-0,902$) в результате лекарственной терапии. При этом отмечается незначительное нарастание систолического и диастолического диаметров артерий мышечного типа. Толщина стенки исследованных артерий и КИМ у больных ИБС через год продолжает увеличиваться. Увеличение КИМ не сопровождается увеличением диаметров сосудов. Выявленная зависимость между толщиной КИМ исследуемых сосудов и толщиной стенок левого желудочка сохраняется через год наблюдения ($r=0,63$, $p=0,0002$). Утолщение КИМ обследованных через год коррелирует с наличием атеросклеротических бляшек ($r=0,47$, $p=0,003$), их площадью и процентом стеноза ($r=0,43$, $p=0,002$). Как первично, так и в динамике через год, не выявляется связи уровня холестерина и триглицеридов с толщиной КИМ.

ВЫВОДЫ

1. У больных ИБС ремоделирование диаметров сосудов брахиоцефальной области идет неравномерно, раньше (к 40 годам) и в большей степени увеличивается диаметр ПГС, что связано с увеличением фракции выброса, турбулентностью кровотока и курением.

2. КИМ брахиоцефальных артерий (БЦА) смешанного и мышечного типов у больных ИБС существенно больше уже к 40 годам и продолжает увеличиваться с возрастом. Утолщение КИМ связано с дисфункцией эндотелия и турбулентностью кровотока.

3. Жесткость стенки БЦА всех типов у больных выше, чем у здоровых, увеличивается с возрастом и обусловлена повышением пульсового и систолического АД и, в меньшей степени, концентрации ТГ сыворотки.

4. Атеросклеротические бляшки в БЦА выявляются у 92,4% больных нестабильной стенокардией и в половине случаев характеризуются как «нестабильные». Наличие бляшек ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией и турбулентностью кровотока, а их нестабильность – с повышением систолического и пульсового давлений, возрастом больных.

5. После 6 месяцев лечения упруго-вязкие свойства артерий мышечного типа улучшились по всем показателям у пациентов, получавших в комплексной терапии периндоприл. При применении эналаприла улучшился только показатель растяжимости артерий. Функция эндотелия плечевой артерии, оцененная по приросту ее диаметра в пробе с реактивной гиперемией, также характеризовалась более благоприятной динамикой у больных, получавших периндоприл.

6. Толщина КИМ спустя год увеличивается во всех исследуемых артериях, выявляется ее взаимосвязь с толщиной стенок левого желудочка сердца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью улучшения упруго-вязких свойств артерий и эндотелиальной функции пациентам с ИС рекомендуется включать в комплексную терапию периндоприл.

2. У практически здоровых лиц 40–69 лет следующие показатели ультразвукового исследования артерий могут рассматриваться как маркеры коронарного атеросклероза: увеличение внутреннего диаметра ПГС в систолу более 12,4 мм (чувствительность – 61%, специфичность – 96,6%, прогностичность положительного результата – 83,3%), повышение КИМ ПВСА более 0,88 мм (чувствительность – 59,3%, специфичность – 75,9%, прогно-

стичность положительного результата – 83,3%), увеличение модуля Юнга ПГС более 250 кПа (чувствительность – 97,8%, специфичность – 96,6%, прогностичность положительного результата – 97,8%), нарушение функции эндотелий релаксирующего механизма (чувствительность – 71,1%, специфичность – 96,6%, прогностичность положительного результата – 97,0%).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Одним из перспективных аспектов дальнейшей разработки темы может стать проспективное наблюдение практически здоровых лиц среднего возраста с учетом выявления ультразвуковых маркеров коронарного атеросклероза и проведение параллелей между ультразвуковым исследованием и ангиографией изученных областей.

СПИСОК РАБОТ,

ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ:

1. Герасимова А.В., Ховаева Я.Б., Головской Б.В., Баталова А.А. Динамика функционального состояния плечевой артерии у больных нестабильной стенокардией на фоне терапии периндоприлом // Терапевтический архив 2012. №9. С.30–34.

2. Герасимова А.В., Ховаева Я.Б., Баталова А.А., Кабирова Ю.А. Структура крупных магистральных артерий при нестабильном течении ишемической болезни сердца по данным ультразвукового исследования // Пермский медицинский журнал 2015. Т. XXXII. №5. С. 69–76.

3. Герасимова А.В., Ховаева Я.Б., Баталова А.А., Головской Б.В. Состояние крупных сосудов при избыточном весе и ожирении по данным ультразвукового исследования // Терапевтический архив 2016. №1. С. 29–34.

4. Герасимова А.В., Ховаева Я.Б., Головской Б.В., Ермачкова Л.В. Особенности ремоделирования брахиоцефальных артерий у больных нестабильной стенокардией // Пермский медицинский журнал 2017. №6. С.29–34.

Публикации в других изданиях:

1. Герасимова А.В., Ховаева Я.Б., Головской Б.В. Структурные изменения сонных артерий при ишемической болезни сердца // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» Москва, 2012. С. 61–62.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ** – артериальная гипертония
- АТ** – индекс ускорения пульсовой волны
- БПОСА** – бифуркация правой общей сонной артерии
- БЛОСА** – бифуркация левой общей сонной артерии
- БЦО** – брахиоцефальная область
- БЦА** – брахиоцефальные артерии
- Дсис** – систолический диаметр сосуда
- Ддиаст** – диастолический диаметр сосуда
- ДАД** – диастолическое артериальное давление
- ИБС** – ишемическая болезнь сердца
- ИМТ** – индекс массы тела
- иАПФ** – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- КИМ** – комплекс интима-медиа
- КСО и КДО** – конечно-систолический и конечно-диастолический объемы
- ЛП** – левое предсердие
- ЛПВП** – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП** – липопротеиды низкой плотности
- ЛПОНП** – липопротеиды очень низкой плотности
- ЛОСА** – левая общая сонная артерия
- ЛВСА** – левая внутренняя сонная артерия
- ЛНСА** – левая наружная сонная артерия
- ЛЖ** – левый желудочек
- МЮ** – модуль Юнга
- МЖП** – межжелудочковая перегородка
- НС** – нестабильная стенокардия
- ОХС** – общий холестерин сыворотки

ОСА – общая сонная артерия
ПГС – плечеголовной ствол
ПОСА – правая общая сонная артерия
ПВСА – правая внутренняя сонная артерия
ПНСА – правая наружная сонная артерия
ППА – правая плечевая артерия
ПАД – пульсовое давление
РГ – реактивная гиперемия
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
САД – систолическое артериальное давление
СДвн – систолический диаметр внутренний
СДнар. – систолический диаметр наружный
СПВ – скорость пульсовой волны
ТГ – триглицериды
ТС – толщина стенки
УО – ударный объем
ЭРМ – эндотелий-релаксирующий механизм
ФВ – фракция выброса.
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
V_{ps} – пиковая систолическая скорость кровотока
V_{ed} – максимальная конечно-диастолическая скорость кровотока
ТАМХ – усредненная по времени максимальная скорость кровотока

Герасимова
Анастасия Владимировна

ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ
У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 09.04.2018. Формат 60×90/16.
Набор компьютерный. Усл. печ. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № 27/2018.

Отпечатано в типографии «Новопринт».
Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Клименко, 1, оф. 9
тел.: (342) 204 5 992