

На правах рукописи

БОРБОДОЕВА

Бактыгул Матикановна

**Неинвазивная стимуляция ангиогенеза у
больных ИБС с дисфункцией левого
желудочка**

Кардиология - 14.01.05

АВТОРЕФЕРАТ

**Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2019

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный Медицинский Исследовательский Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Член-корреспондент РАН, профессор

**Мацкеплишвили Симон
Теймуразович**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Гиляревский Сергей Руджерович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное Государственное бюджетное образовательного учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального Образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии. (по специальности «кардиология», шифр- 14.01.05)

Хадзегова Алла Блаловна - доктор медицинских наук, профессор, кафедры общей терапии, факультета дополнительного профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры общей терапии (по специальности «кардиология», шифр-14.01.05)

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2019 года в « 14 » часов на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 при ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ по адресу: 121552, Москва, Рублевское шоссе 135, конференц-зал № 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ и на сайтах ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.ed.gov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 20 года.

**Ученый секретарь Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук**

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Согласно различным данным, около 10 млн. трудоспособного населения в Российской Федерации страдают ИБС, из них стабильной стенокардией – 30–40% [Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., 2012]. Растет число больных, у которых хирургическая реваскуляризация миокарда технически невыполнима. Также существует немало пациентов, у которых клинические проявления стенокардии прогрессируют, а операция коронарного шунтирования (КШ) уже выполнена и повторное вмешательство невозможно из-за ряда причин [Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. 2012]. Несмотря на успешно выполняемые операции реваскуляризации и дальнейшую оптимальную консервативную терапию, возврат стенокардии в течение первого года после вмешательства составляет от 10 до 30%. По данным регистра Национального Института сердца, легких и крови США рецидив стенокардии отмечался у 26% в течение последующих 6 недель после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Исследование COURAGE (2007) показало отсутствие существенной разницы между группами ЧКВ и оптимальной медикаментозной терапии по смертности, количеству инфарктов миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений. Наряду с применением современной медикаментозной терапии, хирургических и гибридных технологий, идет постоянный поиск альтернативных методов лечения ИБС. Одним из новых неинвазивных методов лечения ИБС у тяжелых пациентов, особенно когда оптимальная медикаментозная терапия не позволяет достичь целей лечения, а также при невозможности проведения операции прямой реваскуляризации и/или возврате приступов стенокардии в ранние и поздние сроки после операции, является кардиальная ударно-волновая терапия (КУВТ). КУВТ – это лечебный метод, использующий

воздействие регулируемых ударных волн, сфокусированных в определенном заданном участке миокарда. Он оказывает выраженное терапевтическое воздействие и при этом не повреждает расположенные рядом органы и ткани. В основе метода лежит стимуляция ангиогенеза в миокарде путем дистанционного воздействия сфокусированной ударной волны. С 1990-х годов в России и за рубежом проведен целый ряд исследований эффективности КУВТ у пациентов кардиологического профиля с различными синдромами (стенокардия напряжения, сердечная недостаточность, хроническая ишемия нижних конечностей) с длительностью периода наблюдения от 3-5 месяцев до многих лет. Во многих исследованиях изучалось влияние КУВТ на динамику функционального класса (ФК) стенокардии и толерантности к физической нагрузке по данным нагрузочной пробы, несколько реже приводились точные данные о снижении потребности в короткодействующих нитратах. Важно отметить, что, несмотря на большое количество проведенных исследований по оценке эффективности КУВТ, все они основывались на определении клинических показателей, либо на стандартных функциональных пробах, причем практически все исследования в данном направлении выполнялись на небольшом числе больных. Оценка влияния КУВТ проводилась по результатам изучения глобальной сократительной функции левого желудочка, локальная сократительная способность миокарда в различных по отношению к зоне воздействия сегментах не изучалась. На сегодняшний день разработаны новые, неинвазивные, высокоинформативные методы оценки сегментарных характеристик миокарда, в том числе показателей деформационных свойств, которые могут расширить понимание механизма КУВТ, а также проводить более объективное динамическое наблюдение за клинико-функциональным

состоянием пациентов, подвергнутых данной лечебной процедуре. Таким образом, оценка эффективности КУВТ с использованием новых индексов сегментарной функции миокарда ЛЖ представляет несомненный интерес и является крайне актуальной задачей.

Цель исследования. Изучить возможности применения ударно-волновой терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда, а также оценить её безопасность и эффективность.

Задачи исследования

1. Оценить влияние ударно-волновой терапии на клинико-функциональное состояние больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда и имеющих дисфункцию левого желудочка.
2. Изучить динамику состояния сократительной функции миокарда на фоне проведения ударно-волновой терапии у больных ИБС со стенокардией напряжения и наличием обратимой дисфункции миокарда по данным стресс-эхокардиографии.
3. Проанализировать сегментарную систолическую и диастолическую функцию ЛЖ у больных до и после курса ударно-волновой терапии на основании показателей тканевого доплеровского исследования движения фиброзного кольца митрального клапана.
4. Оценить динамику изменений факторов ангиогенеза и безопасность лечения при ударно-волновой терапии у больных ИБС.

Научная новизна. Впервые показана положительная динамика показателей локальной сократимости миокарда на фоне терапии КУВТ. Доказано улучшение диастолической функции миокарда левого желудочка, продольной систолической и диастолической функции, деформации миокарда после применения КУВТ. Впервые изучена

эффективность и безопасность применения ударно-волновой терапии у больных ИБС после операции реваскуляризации миокарда и сохраняющейся коронарной недостаточностью. Впервые показано, что проведение ударно-волновой терапии сердца в дополнение к стандартной медикаментозной терапии повышает эффективность лечения ИБС с дисфункцией миокарда. Продемонстрировано улучшение функционального и клинического состояния больных со стенокардией напряжения и перенесших операцию коронарного шунтирования, сопровождающееся значительным увеличением концентрации факторов ангиогенеза. Впервые безопасность метода оценивалась на основании таких показателей как сердечный белок, связывающий жирные кислоты и СРБ вместе с тропонином I.

Практическая значимость. КУВТ в сочетании с базисной медикаментозной терапией приводит к значительному улучшению клинического состояния, качества жизни, а также показателей сегментарной сократимости миокарда ЛЖ у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда. Применение ударно-волновой терапии у больных ИБС после реваскуляризации миокарда сопровождается улучшением функциональных показателей, что проявляется улучшением систолической и диастолической функции миокарда (сегментарной и глобальной), увеличением порога толерантности и продолжительности нагрузки, увеличении степени прироста фракции выброса в ответ на нагрузку. Применение КУВТ приводит к благоприятным изменениям внутрисердечной гемодинамики, улучшением деформационных свойств ЛЖ, глобальной и локальной сократимости левого желудочка в покое и на физической нагрузке. После применения КУВТ значительно снижается функциональный класс стенокардии напряжения, потребность в нитратах короткого действия,

что сохраняется и через месяц после окончания курса ударно-волновой терапии.

Реализация результатов исследования. Полученные результаты используются в клинической практике клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ. Полученные результаты и практические рекомендации могут быть использованы для передачи в другие кардиохирургические и кардиологические центры и отделения, занимающиеся проблемой лечения больных ИБС.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015 г.), на XX ежегодной сессии ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2016 г.), на XXI ежегодной сессии ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2017 г.), на XXIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2017 г.).

Диссертация апробирована на объединенной научной конференции клинико-диагностического отделения, отделения рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов, отделения эндоваскулярных и интраоперационных методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, отдела клинической лабораторной диагностики (Москва, 23.05.2018).

Положения, выносимые на защиту. У больных ИБС с возвратом и/или сохраняющейся стенокардией напряжения после операции коронарного шунтирования на фоне медикаментозной терапии КУВТ показала себя эффективным и безопасным методом. Применение

КУВТ при ИБС сопровождается значительным уменьшением функционального класса стенокардии, увеличением порога толерантности к физической нагрузке, улучшением качества жизни по Сиэттлскому опроснику. После курса КУВТ отмечается улучшение сегментарной и глобальной сократительной способности миокарда с увеличением ФВ и снижением индекса нарушения сегментарной сократимости. КУВТ оказывает благоприятное влияние на диастолическую функцию левого желудочка с сохранением эффекта у большинства больных и не вызывает ухудшения расслабления миокарда независимо от её исходного состояния. По данным тканевой доплерографии после КУВТ отмечается увеличение сегментарной систолической скорости, значительное улучшение деформации и скорости деформации миокарда левого желудочка. Увеличение в крови сосудистых факторов роста (VEGF-A, HGF, FGF basic и TGF- α в 1,5-2,2 раза) после КУВТ приводит к неоангиогенезу, что сопровождается улучшением перфузии миокарда и улучшением функционального состояния. Безопасность КУВТ у больных ИБС подтверждена отсутствием изменений содержания в крови тропонина I, сердечного белка, связывающего жирные кислоты и СРБ.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 24 печатные работы (1 глава в монографии, 5 статей, 18 тезисов) в рецензируемых научных журналах, определенных Высшей Аттестационной Комиссией. 1 статья сдана в печать.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа изложена на 117 страницах машинописного текста, иллюстрирована 8 рисунками и 19 таблицами. Указатель литературы

включает 200 источников, из них 57 работ отечественных авторов и 143 – иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клиническая характеристика больных. В исследование включены больные с ИБС, которым проводилось обследование и хирургическое лечение в клинико-диагностическом отделении ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ. Всем больным проводилось клиническое обследование с анализом жалоб, данных анамнеза заболевания и жизни, объективных и инструментальных методов исследования. Критериями отбора являлись: наличие клинической картины стенокардии напряжения - I-III ФК, наличие обратимого нарушения локальной сократимости по данным эхокардиографии в 2х и более сегментах левого желудочка. Клиническая картина стенокардии I-II ФК была у 68% больных, III ФК – у 10% и у 22% больных стенокардии не было, но имело место хроническая ишемия миокарда. Симптомы хронической сердечной недостаточности (СН), согласно Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), имелись у 34%, в том числе 68% пациентов относились к I – II ФК, 32,5% – к III ФК. У 66% больных симптомов СН не было. Всем пациентам при включении в исследование, сразу после окончания курса и через месяц после курса КУВТ проводилось комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Качество жизни анализировалось по Сиэттлскому опроснику. Всем больным наряду с общепринятым лабораторным обследованием проводили специализированные исследования: для оценки безопасности КУВТ - тропонина I, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, С-реактивный белок; для оценки ангиогенеза - сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A), фактор роста гепатоцитов

(HGF), фактор роста фибробластов (FGF basic), трансформирующий фактор роста альфа (TGF- α). КУВТ проводилась на аппарате «CARDIOSPEC» производства «Medispec» (Израиль). При выполнении процедуры проводилось постоянное эхокардиографическое наблюдение за целевой областью, терапевтическая волна устанавливалась на сегменте с обратимой дисфункцией, который был определен заранее при помощи медикаментозной пробы, и синхронизовалась с зубцом R на ЭКГ. Нанесение ударного воздействия осуществлялось в фазу ранней диастолы. Каждый сеанс включал ударное воздействие по 300 импульсов на 3 зоны миокарда, энергией 0,09 мДж/мм². Курс терапии включал 9 сеансов по 3 сеанса через день на первой, пятой и девятой неделе от начала терапии.

Результаты собственных исследований

Влияние ударно-волновой терапии на клиническое состояние больных. Ударно-волновая терапия при курсовом применении у больных ИБС сопровождалась улучшением их клинико-функционального состояния. Частота и интенсивность приступов стенокардии уменьшилась, среднее число принимаемого нитроглицерина в неделю уменьшилось с $5,4 \pm 0,1$ до $2,9 \pm 0,2$ таблеток. Средний функциональный класс стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов (CCS) снизился на 47% с $2,1 \pm 0,03$ до $1,1 \pm 0,04$ ($p=0,0001$). Причем этот эффект сохранялся через месяц после окончания процедуры. Значительных изменений гемодинамики не наблюдалось. После применения КУВТ улучшились показатели качества жизни при оценке по Сиэттлскому опроснику (результаты опросника, выражающиеся 100% или 1,0 принимались за положительные, меньшие значения свидетельствуют об отрицательных изменениях). Переносимость физической нагрузки после ударно-

волновой терапии увеличилась с 45% до 74% ($p=0,002$), увеличился показатель стабильности течения стенокардии с 40% до 87% ($p=0,0001$), удовлетворенность лечением возросла до 100% ($p=0,0001$).

Влияние ударно-волновой терапии на функциональное состояние больных ИБС. У всех пациентов до, во время и после курса КУВТ регистрировался синусовый ритм. Ни в одном случае не было зафиксировано острых ишемических изменений, нарушений ритма и проводимости на электрокардиограмме. Конечно-диастолические размеры после КУВТ не изменялись, тогда как систолические размеры (индексированные) имеют тенденцию к уменьшению через 1 месяц после курса КУВТ.

Показатели систолической функции левого желудочка (ФВ) и сократимости миокарда (ИНСС) через месяц после курса КУВТ, в целом, несколько улучшились. До применения ударно-волновой терапии у 28% больных диастолическая функция, определяемая по соотношению скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка (E/A) и соотношению E/e (ДФ) не была нарушена, то есть $E/A > 1,0$ и E/e до 9,0; у 34% больных имела место 1 степень нарушения диастолической функции или нарушение расслабления миокарда $E/A < 1,0$ и E/e до 9,0; у 38% больных – 1а степень – нарушение расслабления миокарда с повышением давления в левом предсердии $E/A < 1,0$ и $E/e \geq 9,0$. Исходно не было больных с более тяжелыми степенями диастолической дисфункции (Рисунок 1).

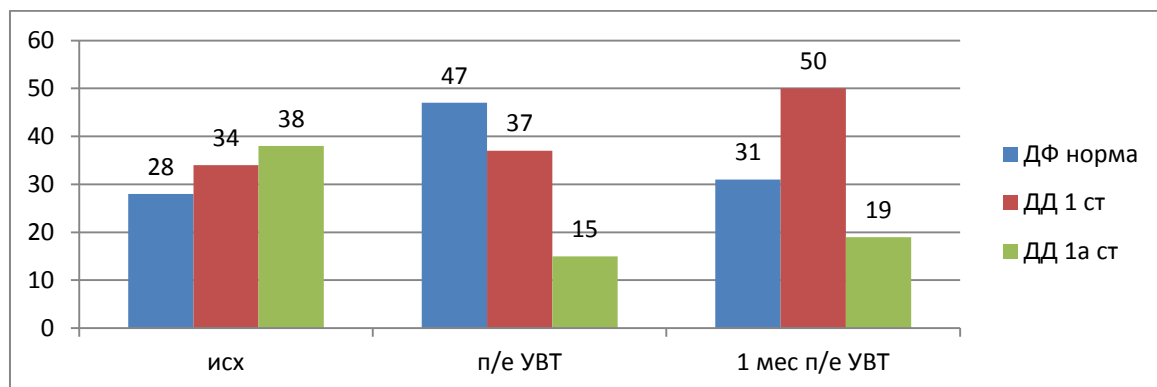


Рисунок 1. Распределение больных до и после КУВТ в зависимости от состояния диастолической функции.

Сразу после окончания курса КУВТ распределение больных изменилось: 47% больных имели нормальную ДФ, 37% больных – ДД 1 степени, 15% больных – ДД 1а степени. Через 1 месяц после КУВТ больных с нормальным расслаблением миокарда уменьшилось, но их было больше чем до терапии – 31%. 1 степень ДД – у половины всех больных и у 19% больных – 1а степень ДД. У всех больных с отсутствием нарушения ДФ не наблюдалось отрицательной динамики и все они сохранили нормальные соотношения E/A и E/e . У больных с ДД 1 степени (100%) сразу после КУВТ у 28% наблюдалось улучшение расслабления в виде нормализации соотношения E/A ($>1,0$), у 72% - сохранялось исходное значение, ухудшения не наблюдалось ни в одном случае. Через месяц после КУВТ – только у 9% сохранилось нормальное расслабление миокарда ЛЖ, а 18% вернулось к исходному нарушению 1 степени. Наиболее значимые позитивные сдвиги были отмечены у больных с более тяжелым нарушением ДФ – 1а степени, то есть у лиц с повышенным давлением в левом предсердии: 25% - нормализация соотношения E/A $>1,0$ и снижение E/e менее 9,0; 33% - давление в левом предсердии уменьшилось с сохранением патологического соотношения E/A менее 1,0; у 42% больных сохранилось исходное нарушение. Через 1

месяц после КУВТ ни у одного больного не регистрировалась нормальная ДФ, у половины больных – 1 степень и у половины – 1а степень ее нарушения. Через 1 месяц у 16% больных сохранилось улучшение, наблюдаемое сразу после процедуры. Все пациенты с нормализацией ДФ сразу после КУВТ через месяц перешли в группу с 1 степенью ДД, а 8% из 1 группы перешли в 1а степень ДД. Таким образом, у больных с исходным нарушением расслабления миокарда в сочетании с повышенным давлением в левом предсердии сразу после окончания КУВТ у большей половины (58%) наблюдается улучшение ДФ с сохранением эффекта через месяц у 50%. Количественные значения показателей трансмитрального кровотока, кровотока по легочным венам и показателей тканевой доплерографии у больных с нормальным соотношением E/A и E/e существенных изменений в большинстве случаев не выявил. У больных с исходной ДД 1 степени, в среднем по группе, показатели после КУВТ также имели тенденцию к улучшению. У больных с исходно более тяжелой формой диастолической дисфункции изменения показателей носят более выраженный характер. Отношение E/A увеличилось с $0,94 \pm 0,01$ до $1,08 \pm 0,02$, но без существенного снижения E/e. Скорость обратного кровотока в легочной вене Ag сразу после КУВТ уменьшается с $32,8 \pm 2,1$ см/сек до $26,6 \pm 0,87$ см/сек ($p=0,02$) и через месяц после КУВТ сохраняется меньше исходного уровня $29 \pm 0,9$ см/сек ($p=0,1$). Сравнение групп больных с улучшением диастолической функции и без изменения диастолической функции после КУВТ показало, что больные не различались по возрасту, полу, весу тела, сопутствующей патологии (за исключением сахарного диабета), тяжести стенокардии напряжения. Группы больных различались между собой по перенесенному инфаркту миокарда в анамнезе 60% и 68%, распространенности атеросклероза

10% и 23%. По исходным данным морфо-функционального состояния левого желудочка существенных различий не было. ИНСС в первом случае составил $1,5 \pm 0,07$ и во втором $1,3 \pm 0,06$ ($p=0,05$). Следовательно, после КУВТ улучшение диастолической функции наблюдается у больных с наличием большей сегментарной дисфункции и обратимым нарушением диастолической функции.

Динамика показателей тканевой доплерографии до и после КУВТ. С использованием тканевой доплерографии с измерением скорости движения фиброзного кольца митрального клапана изучалась продольная функция миокарда левого желудочка, так как в первую очередь страдает субэндокардиально расположенные продольные мышечные волокна. Для оценки глобальной систолической и диастолической продольной функции ЛЖ и ПЖ были рассмотрены усредненные данные систолической и двух диастолических скоростей. Исходно, в среднем, усредненная систолическая скорость движения ФК митрального клапана ($s_{МК}$) была $7,9 \pm 0,2$ см/сек, а трикуспидального клапана – $9,5 \pm 0,6$ см/сек. Сразу после окончания терапии состояние систолической продольной функции ЛЖ значительно улучшается: $s_{МК}$ возросла до $8,9 \pm 0,1$ см/сек и сохраняется через 1 месяц после КУВТ – $9,3 \pm 0,1$ см/сек ($p=0,0001$). По усредненной систолической скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана значимой динамики изменения после курса КУВТ не наблюдалось, но имелась тенденция к улучшению. Сразу после проведения КУВТ отмечается увеличение скорости раннего наполнения ЛЖ e' при незначимом снижении пика a' , исходное нарушение расслабления продольной мускулатуры ЛЖ нормализуется и эти позитивные изменения сохраняются и через месяц после КУВТ. Скорость деформации (SR сек-1) и деформация (SR) – являются одним из основных показателей,

характеризирующих сократительную функцию сердечной ткани. Эти параметры меньше зависят от качества изображения и субъективного фактора, чем визуальная оценка движения стенок ЛЖ. Систолическая деформация (Ss, %) – исходно составила $-2,2 \pm 0,3\%$, сразу после окончания КУВТ $-3,3 \pm 0,09\%$, через 1 месяц после КУВТ $-3,4 \pm 0,1\%$ ($p^*=0,0001$, $p^{**}=0,0001$). Скорость систолической деформации (SRs, сек^{-1}) исходно $-1,3 \pm 0,1 \text{ сек}^{-1}$, сразу после окончания КУВТ $-1,7 \pm 0,1 \text{ сек}^{-1}$, через 1 месяц после КУВТ $-1,8 \pm 0,1 \text{ сек}^{-1}$ ($p^*=0,0001$, $p^{**}=0,0001$). Отмечается достоверное улучшение систолической деформации и скорости деформации после КУВТ и эффект сохраняется через месяц после окончания терапии. Диастолическая деформация (Sd,%) – исходно составила $-14,9 \pm 0,6\%$, сразу после окончания $-18,2 \pm 0,8\%$, через 1 месяц после КУВТ $-18,7 \pm 0,3\%$ ($p^*=0,0001$, $p^{**}=0,0001$). Скорость диастолической деформации (SRe, сек^{-1}) исходно $-1,1 \pm 0,08 \text{ сек}^{-1}$, сразу после окончания КУВТ $-1,6 \pm 0,1 \text{ сек}^{-1}$, через 1 месяц после КУВТ $-1,6 \pm 0,1 \text{ сек}^{-1}$ ($p^*=0,0001$, $p^{**}=0,0001$).

Сегментарный анализ показателей тканевой доплерографии в месте воздействия КУВТ. Ударно-волновые воздействия у 52% больных производили в средних сегментах задне-боковой стенки (группа А), у 14% больных – в средних сегментах нижней стенки (группа Б) и у 34% больных - в средних сегментах передне-перегородочной стенки левого желудочка (группа В). При оценке показателей тканевой доплерографии на сегментарном уровне в точке воздействия данные группы больных рассматривались отдельно. Сравнение исходных значений систолической миокардиальной скорости по различным стенкам показало, что по передне-перегородочным сегментам значение скорости до начала КУВТ было ниже ($1,5 \text{ см/сек}$), чем по заднебоковым сегментам ($1,8 \pm 0,1 \text{ см/сек}$) и по сегментам нижней

стенки ($1,6\pm 0,04$ см/сек). Сразу после КУВТ систолическая скорость движения миокарда во всех сегментах воздействия увеличилась и данное улучшение сохранилось через месяц после окончания КУВТ.

Таблица 1. Показатели тканевой доплерографии в различных сегментах до и после КУВТ

Показатель	исходно	Сразу п-е КУВТ	1 мес. КУВТ	Р КУВТ	Рисх-1мес
Группа А (Задне-боковая стенка)					
s	1,8±0,1	2,4±0,1	2,3±0,1	0,0001	0,0001
e	-2,0±0,1	-2,5±0,1	-2,6±0,1	0,0001	0,0001
a	-1,8±0,08	-2,4±0,08	-2,3±0,03	0,0001	0,0001
e/a	1,24±0,1	1,0±0,08	1,0±0,09	0,06	0,001
Ss, %	-2,0±0,07	-3,3±0,07	-3,1±0,04	0,0001	0,0001
SRs, сек ⁻¹	0,9±0,07	1,4±0,02	1,3±0,03	0,0001	0,0001
Sd, %	-14,9±0,4	-18,4±0,2	-19,0±0,2	0,0001	0,0001
SRe, сек ⁻¹	-1,0±0,05	-1,3±0,07	-1,4±0,03	0,001	0,0001
Группа Б (Нижняя стенка)					
s	1,6±0,04	2,2±0,05	2,2±0,04	0,0001	0,0001
e	-1,9±0,04	-2,4±0,07	-2,3±0,04	0,0001	0,0001
a	-2,1±0,04	-3,5±0,04	-3,4±0,04	0,0001	0,0001
e/a	1,1±0,1	1,0±0,08	0,98±0,07	0,3	0,3
Ss, %	-1,3±0,01	-1,7±0,04	-1,5±0,03	0,0001	0,0001
SRs, сек ⁻¹	0,8±0,005	1,2±0,01	1,1±0,01	0,0001	0,0001
Sd, %	-12,5±0,1	-14,5±0,1	-13,4±0,1	0,0001	0,0001
SRe, сек ⁻¹	-0,7±0,02	-1,0±0,1	-1,0±0,1	0,01	0,01
Группа В (Передне-перегородочная стенка)					
s	1,5±0,09	1,9±0,1	1,8±0,1	0,006	0,03
e	-2,2±0,1	-2,7±0,1	-2,7±0,2	0,001	0,001
a	-2,4±0,1	-2,7±0,1	-2,9±0,1	0,04	0,001
e/a	1,0±0,2	0,8±0,15	0,9±0,19	0,06	0,07
Ss, %	-0,9±0,1	-1,4±0,1	-1,3±0,1	0,001	0,003
SRs, сек-1	1,1±0,06	1,4±0,06	1,3±0,08	0,001	0,05
Sd, %	-13,4±0,8	-17,3±1,1	-18,6±0,8	0,007	0,0001
SRe, сек-1	-1,3±0,09	-1,6±0,1	-1,7±0,1	0,03	0,006

Такие же изменения наблюдались со стороны ранней диастолической скорости по всем точкам воздействия КУВТ. Что касается скорости a' , то позитивное изменение наблюдалось только у больных с точкой воздействия по задне-боковым сегментам, а у остальных двух случаях через месяц отмечалось более выраженное увеличение данной скорости, что свидетельствовало о нарушении диастолического расслабления. Но, по отношению e/a , данное изменение не носило статистически достоверного характера по нижней и передне-перегородочной стенкам. Сразу после воздействия КУВТ по всем группам больных отмечается улучшение сегментарной систолической и диастолической деформации и скорости деформации. Следует отметить, что показатели сегментарной деформации миокарда и скорости деформации отражают сегментарную сократимость миокарда и по количественным параметрам объективно показывают положительный эффект ударно-волновой терапии в месте воздействия.

Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой до и после КУВТ. Всем больным проводилась стресс-ЭхоКГ с нагрузочной пробой на тредмиле до, сразу после КУВТ и через 1 месяц после КУВТ. До начала КУВТ порог толерантности составил $2,2 \pm 0,07$ ступени, $6,4 \pm 0,1$ Mets (по протоколу Брюса), средняя продолжительности нагрузки была в среднем по группе $5,5 \pm 0,1$ минут. В среднем достигнуто $76,3 \pm 0,9\%$ от максимальной ЧСС, максимально достигнутая ЧСС составило $123,2 \pm 2,0$ уд/мин. Критерием прекращения пробы являлись появление болевого синдрома и/или изменения на ЭКГ у 24%, достижение субмаксимальной нагрузки и/или усталость у 76% пациентов. Прирост ФВ в ответ на нагрузку составил исходно $10,3 \pm 1,5\%$. Сразу после окончания курса КУВТ порог толерантности увеличился до $2,7 \pm 0,06$ ступени ($p=0,0001$),

6,8±0,1 Mets (p=0,0001), средняя продолжительность нагрузки возросла до 6,8±0,1 минут (p=0,0001). Сразу после курса КУВТ достигнуто 81,2±0,7% от максимальной ЧСС (p=0,0001), максимально достигнутая ЧСС составила 131,0±1,5 уд/мин (p=0,02). Критерием прекращения пробы явилось появление болевого синдрома и/или изменения на ЭКГ у 4%, достижение субмаксимальной нагрузки и/или усталость у 96% пациентов. Прирост ФВ в ответ на нагрузку составил 14,4±1,0% (p=0,02). А через 1 месяц был отмечен дальнейший рост порога толерантности к физической нагрузке (3,0±0,05 ступени, p=0,0001; 9,2±0,2 Mets, p=0,0001). Время нагрузки увеличилось до 7,7±0,2 мин (p=0,0001). Появление болевого синдрома и/или изменения на ЭКГ послужило критерием прекращения пробы только у 2% пациентов, а у 98% - достижение субмаксимальной нагрузки и/или усталость. Через месяц после КУВТ пациенты выполнили 82,6±0,8% от максимальной нагрузки (p=0,0001 по сравнению с исходными данными). Прирост ФВ в ответ на нагрузку через 1 месяц составил 17,1%±1,3 (p=0,0001).

Динамика лабораторных обследований до и после КУВТ. Всем больным проводили специализированные лабораторные исследования: для оценки безопасности КУВТ - тропонина I (до и через 12ч после проведения КУВТ), белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) (до начала и через 3 ч после процедуры КУВТ), С-реактивного белка (до, в середине и после окончания процедуры). Кроме того определяли содержание сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A), фактора роста гепатоцитов (HGF), человеческого фактора роста фибробластов (FGF basic), трансформирующего фактора роста альфа (TGF-α). Одним из основных механизмов действия КУВТ является стимуляция неоангиогенеза за счет местного эффекта сдвига и

стимуляции роста таких ангиогенных факторов, как сосудистый фактор роста эндотелиальных клеток-предшественников. По нашим данным до начала ударно-волновой терапии средний уровень VEGF-A составил $95,8 \pm 1,1$ пг/мл, после 3 процедур КУВТ концентрация VEGF-A составила $193,7 \pm 7,0$ пг/мл, ($p=0,0001$), как видно, отмечается прирост в 2 раза. После окончания всех 3-х сеансов уровень VEGF-A составил $202,4 \pm 11,9$ пг/мл ($p=0,0001$) и через 1 месяц после окончания КУВТ VEGF-A был $190,3 \pm 8,6$ пг/мл, ($p=0,0001$). Прирост больше, чем в два раза, имел место после 3-процедур и сохраняется на всех этапах. Уровень TGF- α до процедуры составил $8,9 \pm 0,4$ пг/мл, после 3 процедур $16,3 \pm 0,9$ пг/мл, ($p=0,0001$), после окончания 3-х сеансов TGF- α $17,1 \pm 0,8$ пг/мл ($p=0,0001$), а через 1 месяц после окончания КУВТ TGF- α $16,7 \pm 0,6$ пг/мл, ($p=0,0001$). Уровень фактора роста гепатоцитов (HGF) исходно составил $488,6 \pm 33,2$ пг/мл, после 3 процедур его уровень значительно увеличился до $875,3 \pm 60,7$ пг/мл, ($p=0,0001$), сразу после окончания всех 9 процедур и через 1 месяц после окончания КУВТ сохраняется достигнутый до этого прирост, составляя соответственно $823,3 \pm 53,9$ пг/мл и $790,4 \pm 54,0$ пг/мл, ($p=0,0001$ и $p=0,0001$). Исходно до КУВТ FGF basic был $6,5 \pm 0,1$ пг/мл, после 3 процедур - $13,6 \pm 0,4$ пг/мл, ($p=0,0001$), после окончания всех 3-х сеансов - $13,8 \pm 0,4$ пг/мл ($p=0,0001$), через 1 месяц после окончания КУВТ - $14,4 \pm 0,3$ пг/мл, ($p=0,0001$).

Для оценки безопасности метода КУВТ определяли уровень тропонина I, БСЖК и СРБ. Исходно показатель Тропонина-I составил $0,002 \pm 0,006$ нг/мл, через 12ч после первого сеанса КУВТ его уровень практически не изменился $0,002 \pm 0,0009$ нг/мл ($p=1,0$). БСЖК до процедуры составил - $1,5 \pm 0,1$ нг/мл, через 3 ч после процедуры - $1,6 \pm 0,1$ нг/мл ($p=0,4$). Уровень СРБ исходно составил $0,1 \pm 0,01$ мг/мл,

после 3-й и 6-й процедуры достоверно не изменился: $0,1 \pm 0,01$ мг/мл и $0,1 \pm 0,009$ мг/мл, соответственно ($p=0,3$, $p=0,3$). Таким образом, применение КУВТ не сопровождается повреждением миокарда и метод может безопасно использоваться в комплексной терапии у больных ИБС с наличием обратимой дисфункции миокарда и возвратом стенокардии после операции коронарного шунтирования.

Результаты анализа функционального состояния сердца в зависимости от выраженности эффекта ударно-волновой терапии. Все больные в зависимости от реакции на КУВТ были разделены на 2 группы: 1 группа – 31 пациент (62%) с улучшением показателей ЭхоКГ (в частности ФВ и ИНСС) и 2 группа – 19 больных (38%), не показавшие значимого улучшения показателей систолической и сократительной функции ЛЖ. Для определения причины подобного ответа на КУВТ был проведен сравнительный анализ – по возрасту, полу, длительности ИБС, медикаментозной терапии, сопутствующей патологии и факторов риска ИБС рассматриваемые группы не различались между собой. Углеводный и липидный обмен также между группами не различался. Группы больных различались по исходно степени коронарной недостаточности: в 1 группе средний ФК стенокардии был меньше, чем во второй ($p=0,04$). Стенокардия напряжения 2ФК встречалась одинаково часто в обеих группах. Стенокардия напряжения 3ФК имела место у меньшего числа больных и в 1 группе меньше, чем во 2 группе (4,7% и 16%, $p=0,04$). Соответственно, у них отмечалась меньшая потребность в назначении нитратов пролонгированного действия. Разница в распространенности атеросклероза и перенесенного ИМ была статистически недостоверной. Интересным является тот факт, что наибольший позитивный эффект после КУВТ был получен у больных с

сохраняющейся стенокардией после реваскуляризации миокарда. В 1 группе ФВ ЛЖ была выше, чем во второй группе ($p=0,03$); ИНСС была ниже ($p=0,003$). Таким образом, позитивный эффект ударно-волновой терапии зависит от степени коронарной недостаточности, функционального состояния миокарда ЛЖ и предшествующей реваскуляризации миокарда.

ВЫВОДЫ

1. У больных ИБС с возвратом и/или сохраняющейся стенокардией напряжения после реваскуляризации миокарда на фоне приема оптимальной медикаментозной терапии кардиальная ударно-волновая терапия является себя эффективным и безопасным методом лечения.
2. Применение ударно-волновой терапии у больных ИБС сопровождается улучшением клинко-функционального состояния – значительным уменьшением функционального класса стенокардии, увеличением порога толерантности к физической нагрузке, улучшением качества жизни по Сиэттлскому опроснику.
3. После курса КУВТ отмечается улучшение сегментарной и глобальной сократительной способности миокарда. По данным тканевой доплерографии после КУВТ регистрируется увеличение сегментарной систолической скорости, значительное улучшение деформации и скорости деформации миокарда левого желудочка.
4. Ударно-волновая терапия оказывает благоприятное влияние на диастолическую функцию левого желудочка с сохранением эффекта у большинства больных и не вызывает ухудшения расслабления миокарда независимо от её исходного состояния. У 58% больных с исходным нарушением расслабления миокарда в сочетании с повышенным

давлением в левом предсердии сразу после окончания КУВТ наблюдается улучшение ДФ с сохранением эффекта через месяц у 50%.

5. После курса КУВТ наблюдается значительный прирост факторов ангиогенеза – сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A), фактора роста гепатоцитов (HGF), фактора роста фибробластов (FGF basic), трансформирующего фактора роста альфа (TGF- α) в 1,5 - 2,2 раза. Увеличение концентрации факторов роста отражает стимуляцию неоангиогенеза, что приводит к улучшению перфузии миокарда и функционального состояния больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При возврате клинической картины стенокардии у пациентов с ИБС после операции реваскуляризации миокарда, целесообразно проведение прицельных дополнительных функциональных исследований, включая тканевую доплерографию, оценку глобальной и сегментарной сократительной способности, деформационных свойств миокарда, стресс ЭхоКГ, для определения возможности использования КУВТ.

2. При наличии обратимой дисфункции миокарда, сохраняющейся стенокардии напряжения на фоне медикаментозной терапии, целесообразно подключить КУВТ как неинвазивную терапию.

3. Применение КУВТ оправдано в сегментах с исходно сниженной средней систолической миокардиальной скоростью.

4. Для объективизации оценки эффективности КУВТ, помимо стандартных клиничко-функциональных параметров, можно использовать стресс ЭХОКГ, тканевую доплерографию, которые не являются дорогостоящими.

5. КУВТ целесообразно использовать у больных ИБС, не являющихся кандидатами для хирургического лечения, и/или при невозможности

выполнить его, а также у пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда с наличием обратимой дисфункции миокарда с качестве неинвазивной терапии.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Мацкеплишвили С.Т. Влияние ударно-волновой терапии на клинико-функциональное состояние пациентов с ишемической болезнью сердца./ Мацкеплишвили С.Т., Борбодоева Б.М., Асымбекова Э.У. и др. // Терапевтический архив. 2017; 89 (4); 22–28.
2. Мацкеплишвили С.Т. Неинвазивная стимуляция ангиогенеза у больных с ишемической болезнью сердца с использованием ударно-волновой терапии. Часть 1 / Мацкеплишвили С.Т., Борбодоева Б.М.// CardioСоматика. 2016; 04 (03); 91-96.
3. Мацкеплишвили С.Т. Неинвазивная стимуляция ангиогенеза у больных с ишемической болезнью сердца с использованием ударно-волновой терапии. Часть 2 / Мацкеплишвили С.Т., Борбодоева Б.М. // CardioСоматика. 2017; 2; 30-34.
4. Борбодоева Б.М. Клинико-лабораторная оценка безопасности кардиальной ударно-волновой терапии у пациентов в комплексной терапии ишемической болезнью сердца / Борбодоева Б.М., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У. и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2016; 17 (6); 214.
5. Бузиашвили Ю.И. Роль стресс-ЭхоКГ при стратификации риска внесердечной хирургии при сочетании ИБС с онкопатологией. / Бузиашвили Ю.И., Абдуллаев А.А., Асымбекова Э.У., Борбодоева Б.М., и др.// Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2016; 17 (6); 223.
6. Борбодоева Б.М. Клинико-инструментальная оценка эффективности и безопасности кардиальной ударно-волновой терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца после операции реваскуляризации миокарда./ Борбодоева Б.М., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У., и др. //Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2016; 17 (3); 13.

7. Борбодоева Б.М. Оценка эффективности ударно-волновой терапии после операции реваскуляризации миокарда у больных ИБС. /Борбодоева Б.М., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У., и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2015; №6 (16), С:234.
8. Борбодоева Б.М. Влияние ударно-волновой терапии на функциональное состояние больных ишемической болезнью сердца. / Борбодоева Б.М., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У., и др. // Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. 2015; 114-115.
9. Борбодоева Б.М. Тканевой доплерографии в оценке эффективности и безопасности применения ударно-волновой терапии у больных ИБС. /Борбодоева Б.М., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У. и др.// Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2015; 16 (3); 136.
10. Бузиашвили Ю.И. Роль магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением в выборе тактики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца. /Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Бузиашвили В.Ю., Борбодоева Б.М., и др. //Российский Электронный Журнал Лучевой диагностики. 2015; 5 (2); 6 -11.
11. Асымбекова Э.У. Сравнительная характеристика диастолической функции миокарда у женщин и мужчин с ишемической болезнью сердца, направляемых на реваскуляризацию миокарда / Асымбекова Э.У., Катаева К.Б., Борбодоева Б.М., и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2014; 15 (4); 23-33.
12. Борбодоева Б.М. Влияние ударно-волновой терапии на функциональное состояние больных ишемической болезнью сердца. / Борбодоева Б.М., Катаева К.Б., Асымбекова Э.У. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2014; 15 (3); 131.
13. Бузиашвили Ю.И. Проблема отсутствия ответа на кардиоресинхронизирующую терапию. / Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., В.И. Иошина., Борбодоева Б.М. // Монография. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2015; 254-289.