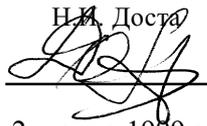


# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

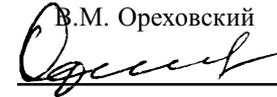
## МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО  
Начальник отдела  
науки и внедрения

Н.И. Доста  


2 апреля 1999 г.

УТВЕРЖДАЮ  
Первый заместитель  
министра здравоохранения

В.М. Ореховский  


5 апреля 1999 г.  
Регистрационный № 152-9812

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИБС С ДИСТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА

Минск 1999

***Учреждение-разработчик:***

Белорусский НИИ кардиологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь

***Авторы:*** канд. мед. наук Н.Л. Цапаева, канд. биол. наук Е.Э. Константинова

***Рецензент:*** канд. мед. наук И.Л. Полонецкий

В методических рекомендациях изложены современные представления о формировании дистальной недостаточности коронарного русла у больных ИБС. Приведены данные о роли дистального кровотока в течении и прогнозе ИБС. Подробно изложены методы обследования для этой категории больных; симптомокомплексы, характерные для пациентов с первичной дистальной недостаточностью, и для больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла с сопутствующей дислипотеинемией. Даны критерии выбора и эффективности лечения. Подробно изложены возможные методы воздействия (медикаментозная терапия пентоксифиллином, плазмаферез, низкоинтенсивная инфракрасная лазеротерапия) на формирование эффективного дистального кровотока, коррекцию нарушений липидного обмена, микроциркуляторных и гемореологических нарушений.

Методические рекомендации предназначены для кардиологов, терапевтов, кардиохирургов, преподавателей медицинских институтов.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

## АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИСТАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРОНАРНОГО РУСЛА

В здоровом сердце коронарные анастомозы находятся в спавшемся состоянии и функциональное значение их невелико. Описаны различные виды коронарных анастомозов, которые существуют в здоровом сердце в потенциальном статусе слаборазвитых сосудов. Коронарные анастомозы обеспечивают связь между различными артериями сердца. Диаметр коронарных анастомозов невелик и колеблется от 40 до 1000 мкм. Постоянно коронарные анастомозы обнаруживают в межпредсердной и межжелудочковой перегородках сердца, в миокарде правого желудочка, в области верхушки сердца и других зонах. В этом плане особая функциональная роль принадлежит левой передней нисходящей ветви левой коронарной артерии с ее пенетрирующими артериями. За счет этих ветвей передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) левой коронарной артерии снабжает кровью две трети межжелудочковой перегородки. В задней ее части пенетрирующие ветви ПМЖВ анастомозируют с подобными ветвями задней межжелудочковой артерии, осуществляя очень важный коллатеральный кровоток между системами левой и правой коронарных артерий.

К анатомическим субстратам коллатералей относится левая огибающая артерия, от которой отходит большая анастомозирующая артерия ушка. На своем пути она анастомозирует с ветвями правой коронарной артерии: артерией синусового узла, артерией атриовентрикулярного узла, а также другими мелкими ветвями правой и левой коронарных артерий. Именно поэтому ей придается «стратегическое» значение при развитии коронарного атеросклероза в одной из этих артерий в поддержании кровообращения ишемизированной области миокарда (Петровский Б.В., Князев М.Д., Шабалкин Б.В., 1978; Мыш Г.Д., Непомнящих Л.М., 1980; Fujita M., Sasayama S., 1990). Аномальное развитие этой ветви может явиться причиной несостоятельности коллатерального кровотока в зоне, кровоснабжающейся этой ветвью, и быть причиной слабости синусового узла у больных ИБС. Существуют и анастомозы, обеспечивающие связь между ветвями одной коронарной артерии, а также между проксимальным и дистальным отделами артерии, анатомическая или функциональная несостоятельность которых обуславливает коронарную недостаточность у больных с синдромом «end-stage ischemic heart disease» (синдром дистальной недостаточности). Немалое значение в поддержании коллатерального кровообращения имеют внутрисстенные анастомозы: тебезиевы сосуды и синусоидальные пространства. Тебезиевы сосуды находятся в миокарде и открываются во все камеры сердца. Синусоидальные просветы в миокарде впервые описаны J. Wearn (1928) и представляют собой расширенную сеть сосудистых пространств, лежащих между мышечными волокнами и имеющих прямое сообщение с полостью левого желудочка. Роль тебезиевых сосудов и синусоидальных пространств как источников коллатерального кровообращения в последнее время интенсивно изучается в аспекте внедрения в клиническую практику трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации (ТМЛР) у больных с дистальным или диффузным поражением коронарного русла (Guzman B.J., Lautz D.B., Chen F.Y., 1997; Nagele H., Kalmar P., Lubeck E., 1997). Кроме внутрисердечных и внутрисстенных коронарных анастомозов существуют внесердечные анастомоз — анатомические связи артерий сердца с артериями перикарда, средостения, бронхиальными

артериями, артериями диафрагмы. Кроме анастомозов, сформировавшихся в сердце в процессе эмбриогенеза, выделяют коллатеральные связи, образующиеся при появлении и прогрессировании коронарного атеросклероза. Исследования, проведенные В.П. Мазаевым (1981) на большом клинкоангиографическом материале, исследования П. Лаанэ (1986) позволили определить эффективность коллатералей. Гемодинамически значимыми являются коллатерали, отходящие от интактных или малоизмененных коронарных артерий, а при наличии окклюзии — развившиеся выше стенозированного участка. Как правило, соединение между артериями происходит на уровне дистальных ветвей коронарных артерий. Это анастомозы, возникшие в процессе эмбриогенеза, но не функционирующие при нормальном кровотоке.

Большинство исследователей, занимающихся патофизиологией коллатерального кровообращения, все дополнительные коммуникации (истинные коллатерали и анастомозы), сформированные при прогрессировании коронарного атеросклероза и обеспечивающие окольный кровоток в зоне стеноза или окклюзии, обозначают как коллатеральное кровообращение. При этом ретроградный кровоток, осуществляющийся по дистальным артериям, встречается в 70–80% случаев. Другой вариант коллатерального кровообращения — ортоградный — осуществляется за счет промежуточных боковых ветвей коронарных артерий, отходящих выше стенотического участка, и встречается в 20–30% случаев. Таким образом, у большинства пациентов с ИБС качество перфузии миокарда обусловлено адекватностью дистального кровоснабжения. Работами Д.Г. Иоселиани, А.Н. Коваль, Е.И. Ярлыкова (1992) и М. Fujita, S. Sasayama (1990) подтверждена положительная роль коллатерального дистального кровотока в компенсации перфузии миокарда, однако отмечено, что роль таких коллатералей ограничена при стрессовых и физических нагрузках. Таким образом, необходимо признать физиологическую недостаточность функционирующих анастомозов. Встает вопрос: при прогрессировании стенозирования в коронарных артериях создаются ли условия для физиологической реституции локального кровообращения и существуют ли методы, использование которых позволило бы мобилизовать огромные резервные возможности коронарного русла?

В настоящее время выделяется три стадии формирования коллатерального дистального кровотока.

1. Максимальное расширение существующих коллатералей и анастомозов. Факторами влияния являются: перепад давлений в стенозированной артерии и продолжительность стенозирования.

2. Морфологические изменения сосудистой стенки, связанные с перестройкой и формированием новой коллатеральной сети. Факторы влияния перепад давлений; сохранность рефлекторной дуги и нормальной реактивности нервных элементов; продолжительность окклюзивного процесса.

3. Максимальное расширение сформированной коллатеральной структуры. Факторы влияния: эндотелийрелаксирующий фактор; тип нервной регуляции на микроциркуляторном уровне; реологические свойства крови.

Острая окклюзия коронарных артерий сопровождается появлением дистальных коллатеральных путей кровообращения в 80–85% случаев, что используется для визуализации коронарных анастомозов при

проведении коронарографии. При медленно развивающемся процессе стенозирования окольные пути кровотока выявляются в 100% наблюдений, однако их гемодинамическая значимость неодинакова. Одной из наиболее тяжелых патологий в аспекте течения и прогноза ИБС является дистальная недостаточность коронарного русла, обусловленная генотипическими особенностями типа кровоснабжения сердца, диффузным поражением коронарных артерий на большом протяжении и сопутствующими нарушениями состояния микроциркуляции, липидного обмена и гемореологии. В табл. 1 приведены результаты собственного десятилетнего наблюдения за больными ИБС в зависимости от состояния коллатерального кровообращения. Установлена важная роль окольного кровообращения в течении и исходе заболевания. Морфологически развитые коллатерали, имеющие функциональную значимость, если и не полностью предотвращают «коронарные атаки», то в значительной степени положительно влияют на миокардиальную перфузию, защищая мышцу сердца в условиях хронической коронарной недостаточности, снижая риск развития инфаркта миокарда и летальность. Наличие эффективного дистального кровотока является одним из определяющих факторов возможности и успешности хирургической реваскуляризации миокарда.

Таблица 1

*Течение и исход ишемической болезни сердца в зависимости от состояния коллатерального кровообращения (данные десятилетнего наблюдения), n=59*

Группы обследованных	ИМ	Летальность			Хирургическая реваскуляризация миокарда
		от ИБС	внезапная смерть	не связанная с ИБС	
коллатерали ( - ) n = 37	20 54 %	11 29,7 %	2 5,4 %	2 5,4 %	4 10,8 %
коллатерали ( + ) n = 22	6 27,2 %	2 9 %	1 4,5 %	1 4,5 %	14 63,6 %

Поскольку большинство пациентов с дистальной недостаточностью коронарного русла имеют неблагоприятный прогноз и являются неоперабельными с позиции проведения хирургической реваскуляризации миокарда, задачей кардиолога является определение методов обследования и контроля, применение медикаментозных схем и медицинских технологий, воздействующих на формирование эффективного коллатерального коронарного кровотока у этой категории больных ИБС.

## РЕКОМЕНДУЕМЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И КОНТРОЛЯ

1. Клинический протокол (анамнез; жалобы; динамика клинического состояния в процессе лечения: уменьшение или отказ от дополнительного приема нитроглицерина, уменьшение дозы или отказ от нитратов пролонгированного действия, увеличение толерантности к физической нагрузке, профилактика острых «коронарных атак»).

### 2. Конъюнктивальная биомикроскопия (КБМ)

Исследование состояния микроциркуляции проводится методом биомикроскопии сосудистого русла бульбарной конъюнктивы с использованием щелевой лампы ЩЛ-2БП в условиях, исключающих предшествующую физическую нагрузку, психотравмирующие факторы и прием медикаментов, в положении сидя. Количественная оценка нарушений микроциркуляторного кровотока осуществляется по двум направлениям (сосудистые и внутрисосудистые изменения) по шкале баллов, соответствующей каждому параметру (табл. 2), в основу которой положена система критериев Л.Т. Малой и соавт. (1997). Достоверную диагностическую значимость для выявления больных с первичной дистальной недостаточностью имеют следующие микроциркуляторные показатели: сосудистые — количество функционирующих капилляров (ФК); внутрисосудистые — сладж-феномен (SI) и микротромбоз (Mtr) в венах, капиллярах и артериолах. Метод нетрудоемок, информативен и доступен для внедрения в практику работы кардиологических диспансеров, поликлиник и кардиологических стационаров.

### 3. Исследование способности эритроцитов к агрегации

Скорость оседания эритроцитов за 2 ч (СОЭ<sub>2</sub>) отражает способность эритроцитов к агрегации и определяется в соответствии с рекомендациями Международного общества клинической гемореологии (1993 г.). Кровь забирается в пластиковую стерильную пробирку. В качестве антикоагулянта используется гепарин (5 ЕД/мл крови). Для исследования отбирается 2 мл стабилизированной крови и немедленно помещается в стеклянный капилляр диаметром 3 мм и длиной 200 мм, после чего по шкале капилляра определяется двухчасовой показатель скорости оседания эритроцитов. Нормальные значения СОЭ<sub>2</sub> 10–15 мм/2 ч. Метод исследования способности эритроцитов к агрегации может быть использован на всех этапах обследования кардиологических больных.

### 4. Исследование деформируемости эритроцитов

Кровь для исследования забирается в пластиковую стерильную пробирку. В качестве антикоагулянта используется глюгицир (4:1; pH = 7,4). Эритроциты отмываются раствором следующего состава: NaCl — 145 ммоль; KCl — 5 ммоль; HEPES — 5 ммоль; CaCl<sub>2</sub>×2H<sub>2</sub>O — 0,3 ммоль; альбумин сывороточный — 5 мг/мл; глюкоза — 1 мг/мл; pH = 7,4. Затем клетки ресуспендируются в этом же буфере, получая исходную суспензию с гематокритом 50%. Рабочая суспензия готовится непосредственно перед измерением, разбавляя исходную суспензию ресуспендирующим раствором (HEPES-буфер без альбумина и глюкозы; pH = 7,4) до гематокрита 2%.

Таблица 2

**Система критериев для количественной оценки  
состояния конъюнктивальной микроциркуляции**

<b>Локализация нарушения</b>	<b>Критерии</b>	<b>Градация критериев</b>	<b>Баллы</b>	<b>Максимальное количество баллов</b>
Изменения сосудов	1. Соотношение диаметров артериол и соответствующих венул (АВД)	1:2	0	5
		1:3, 1:4	1	
		1:5, 1:6	3	
		1:7 и менее	5	
	2. Неравномерность калибра (Cal)	отсутствует	0	1
		имеется	1	
	3. Меандрическая извитость (Mean)	венул	1	3
		капилляров	1	
		артериол	1	
4. Веноулярные саккуляции (Sac)	отсутствуют	0	1	
	имеются	0		
5. Микроаневризмы (An)	отсутствуют	1	1	
	имеются	3		
6. Клубочки (Sph)	отсутствуют	0	2	
	единичные	1		
	множественные	2		
7. Сетевидная структура микрососудистого русла (Net)	выражена	0	2	
	наметки	1		
	отсутствует	2		
8. Изменения количества функционирующих капилляров (FC)	норма	0	5	
	умеренно уменьшено	2		
	значительно уменьшено	3		
	исчезновение	5		
9. Артериоло-веноулярные анастомозы (AVA)	единичные	2	4	
	множественные	4		
Внутрисосудистые изменения	10. Сладж-феномен (SI)	в венулах	1	4
		в капиллярах	1	
		в артериолах	2	
	11. Микротромбоз (Mtr)	в венулах	1	6
в капиллярах		2		
в артериолах		3		

Деформируемость эритроцитов определяется методом измерения начальной скорости протекания суспензии клеток через ядерные мембранные фильтры под действием силы тяжести с помощью прибора ИДА-01, в котором в качестве датчика уровня жидкости используется съемная система из трех электродов. Время вытекания 250 мкл жидкости автоматически регистрируется на цифровом табло с точностью до 0,1 с. Для каждого индивидуального фильтра определяется время протекания 250 мкл ресуспендирующего раствора ( $T_b$ ), повторяя измерения не менее 4 раз. При этом первое значение не учитывается, а по остальным вычисляется среднее значение —  $T_b$ . После этого определяется время протекания такого же объема рабочей суспензии эритроцитов —  $T_s$ . Для каждой пробы крови измерения  $T_s$  проводится не менее 3 раз (на трех фильтрах). В качестве показателя деформируемости используется индекс ригидности эритроцитов (ИРЭ), рассчитанный по формуле:  $ИРЭ = (T_s - T_b) / T_b \cdot 100$ ; Нт (%), где  $T_s$  — время прохождения через фильтр 250 мкл рабочей суспензии эритроцитов;  $T_b$  — усредненное время прохождения через фильтр 250 мкл ресуспендирующего раствора; Нт — значение гематокрита суспензии в процентах. В работе использовали фильтры диаметром 13 мм с диаметром пор 3 мкм и толщиной 9 мкм. Деформируемость эритроцитов измеряли при  $t = 3^\circ\text{C}$  в первые 30 мин от момента забора крови. Нормальные значения ИРЭ — 20–25 отн. ед. Возможный уровень внедрения метода — клинические лаборатории кардиологических диспансеров, поликлиник и стационаров.

#### 5. Исследование состояния липидного обмена

После забора крови плазму отделяют от форменных элементов путем центрифугирования при 3000 об./мин в течение 15 мин на центрифуге ОПН-3 и помещают в пластиковую пробирку. Осаждение липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) проводят стандартным методом с помощью наборов HDL фирмы «Cormaу» (Польша). Затем с использованием наборов CHOL-50 и TG той же фирмы проводят измерение концентраций общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Затем рассчитываются показатели холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП) и коэффициента атерогенности (КА) по формулам:

$$\begin{aligned} \text{ХС-ЛПНП} &= \text{ОХС} - \text{ТГ}/2,2 - \text{ХС-ЛПВП} (\text{ммоль/л}); \\ \text{КА} &= (\text{ОХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ХС-ЛПВП}. \end{aligned}$$

Нормальные значения  $\text{ОХС} < 5,2$  ммоль/л;  $\text{ТГ} < 1,8$  ммоль/л;  $\text{ХС-ЛПВП} > 1,16$  ммоль/л;  $\text{КА} < 2,3$ .

#### 6. Исследование вязкости крови и плазмы

Вязкость крови и плазмы определяли на анализаторе вязкости крови АВК-01 (Россия) не позднее, чем через 30 мин после забора крови. В качестве антикоагулянта использовали глюгицир. Вязкость цельной крови измеряли при скоростях сдвига 20; 100; 200  $\text{с}^{-1}$ . Вязкость плазмы измеряли при скорости сдвига 100  $\text{с}^{-1}$ . Измерения проводили при  $t = 37^\circ\text{C}$ . Нормальные значения вязкости крови  $[B_{20}]_{\text{кр}}$  5,5–7,7 мПа·с и вязкости плазмы —  $[B_{100}]_{\text{пл}}$  1,2–1,6 мПа·с.

## 7. Острая фармакологическая проба с ксантинол-никотинатом.

Острая фармакологическая проба с ксантинол никотинатом (ОФП<sub>КС</sub>) проводится для предварительной оценки анатомо-функционального состояния коронарного русла и отбора больных на коронарографию. За сутки до исследования отменяются все антиангинальные препараты (за исключением нитроглицерина). В день исследования до проведения пробы исключаются курение, употребление чая и кофе, так как они содержат кофеин и теofilлин (пуриновые производные), нейтрализующие действие препарата. ЭКГ-контроль при проведении ОФП: множественные прекардиальные отведения из 30 точек, расположенных между правым краем грудины и задней подмышечной линией пятью горизонтальными рядами со II по VI межреберье. Препарат (ксантинол никотинат, компламин, ксавин) вводится внутримышечно из расчета 10 мг на кг веса. Повторная регистрация ЭКГ-30 осуществляется при появлении ишемических изменений на ЭКГ, что, как правило, совпадает с клиническими проявлениями ишемии в виде приступа стенокардии или аритмии, или на 5 и 10 мин после введения препарата. Смещение  $\Sigma ST$  более 6 мм является критерием положительной пробы с ОФП<sub>КС</sub>. Определяется количество ЭКГ-отведений:  $n_{исх}$  (исходных) и  $n_{ир}$  (на высоте ишемической реакции), в которых имелось смещение сегмента ST:  $\Sigma ST_{исх}$  и  $\Sigma ST_{ир}$ , соответственно *до и после введения препарата, и рассчитываются индексы ишемии:*

$$iI_{исх} = [\Sigma ST_{исх} \times n_{исх}]: 100; \quad iI_{ир} = [\Sigma ST_{ир} \times n_{ир}]: 100,$$

где  $iI_{исх}$  — исходные значения,  $iI_{ир}$  — значения на высоте ишемической реакции.

Затем рассчитывается прирост ишемических изменений:

$\Delta iI = iI_{ир} - iI_{исх}$  и по его значению определяется уровень поражения коронарного русла (Пат. 1607 ВУ С1, А61В 5/04, А61В 5/0402 от 22.10.96 г.):

$\Delta iI > 3,8$  — поражение ствола левой коронарной артерии при эффективном коллатеральном кровотоке;

$\Delta iI = 0,36-3,8$  — поражение проксимальных отделов правой коронарной артерии, передней межжелудочковой, огибающей или диагональной ветвей левой коронарной артерии (в зависимости от локализации ЭКГ-изменений) при эффективном коллатеральном кровотоке;

$\Delta iI < 0,36$  — неизмененные коронарные артерии; несостоятельность коллатерального кровотока (дистальная недостаточность коронарного русла; диффузное поражение коронарного русла).

## 8. Суточное мониторирование

Суточная запись ЭКГ производится для оценки наличия и продолжительности эпизодов болевой и безболевой ишемии, выявления склонности коронарных артерий к вазоспазму и аритмии, для контроля за эффективностью лечения. Критериями положительного эффекта от проводимой терапии являются уменьшение продолжительности аритмических и ишемических эпизодов более чем на 50%.

## 9. Эхокардиографическое исследование

Определяется состояние внутрисердечной гемодинамики; наличие зон а- и гипокинезии в исходном состоянии и в процессе лечения.

## 10. Коронарография

Проводится для диагностики поражения коронарного русла и оценки эффективности коллатерального кровообращения. Ангиографическими критериями дистальной недостаточности являются: замедление прохождения контраста по коронарным артериям, обедненный коронарный рисунок («лысое сердце»), наклонность коронарных артерий к вазоспазму.

### **ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ДИСТАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРОНАРНОГО РУСЛА**

Неблагоприятный прогноз ИБС у больных с неэффективным дистальным кровообращением, невозможность проведения хирургической коррекции коронарного русла и рефрактерность к антиангинальной терапии являются основанием для определения диагностических критериев выявления больных с этой патологией и поиска путей нехирургической реваскуляризации миокарда у этой категории пациентов.

Поскольку коллатеральное кровообращение представляет собой систему мелких артериальных сосудов, состояние микроциркуляции и гемореологии у пациентов с различными анатомическими и функциональными дефектами коллатерального русла приобретают особую значимость, являясь либо провоцирующим, либо следственным фактором, усугубляющим ишемию миокарда. Повышение в плазме крови содержания холестерина и триглицеридов способствует увеличению вязкости плазмы. Реологические нарушения, проявляющиеся в усилении адгезии и агрегации тромбоцитов и эритроцитов, активации нейтрофилов, в свою очередь, могут приводить к снижению микроциркуляторного кровотока и распространению ишемии. С точки зрения физиологии кровообращения, вовлечение микроциркуляторного русла в патологический процесс при сердечно-сосудистых заболеваниях является закономерным, поскольку, являясь интегральной частью системного кровообращения, микроциркуляция принимает участие в формировании основных гомеостатических параметров и первой подвергается воздействию различных «агрессивных» факторов. Кроме того, микроциркуляция является отражением той ангиологической патологии, которая связана с недостаточностью или аномалией естественных анастомозов в коронарном русле, сформировавшихся в сердце в процессе эмбриогенеза.

В БелНИИ кардиологии проведено комплексное клинико-инструментальное лабораторное обследование 42 больных ИБС с коронарографически подтвержденным дистальным поражением коронарного русла и 30 больных стабильной стенокардией 2–3 ФК с гемодинамически эффективным коллатеральным кровотоком для установления клинических, микроциркуляторных и гемореологических нарушений, характерных для пациентов с дистальным поражением коронарного русла.

Установлено, что у больных ИБС с дистальным поражением коронарного русла имеют место следующие достоверные различия показателей микроциркуляции по сравнению с группой пациентов с гемодинамически значимым коллатеральным кровообращением: снижено количество функционирующих капилляров (ФК) на 40–50% (> 3 баллов по данным КБМ); на 30–40% (> 3 баллов) и 45–55% (> 1,9 баллов) соответственно увеличены

показатели SI и Mtr. Поскольку нарушения морфологии микроциркуляторного русла сопровождаются ухудшением транспортной функции данной системы, была проведена оценка показателей утилизации и транспорта кислорода у рассматриваемой категории больных. В результате проведенного исследования доказано, что скорость потребления кислорода у больных с дистальной недостаточностью в 3 раза выше, чем в контрольной группе, при том, что скорости восстановления кислорода практически не различаются. Это свидетельствует о преобладании симпатического типа регуляции системы микроциркуляции у больных ИБС с дистальным поражением коронарного русла, что подтверждено данными ангиографии — выраженная склонность к вазоспазму (от локального в системе пораженной артерии, до тотального спазма всего коронарного русла) во время проведения коронарографий. Состояние микроциркуляции и, в особенности, ее внутрисосудистого компонента, в значительной степени определяется реологическими свойствами крови. Важнейшими реологическими параметрами являются вязкость плазмы и цельной крови, которая, в свою очередь, в значительной степени зависит от функционального состояния эритроцитов. Степень активации нейтрофилов, которая определяется по концентрации свободного внутриклеточного кальция, также играет важную роль в формировании эффективного микроциркуляторного кровотока. Исходя из этого, были изучены показатели деформируемости и степени агрегации эритроцитов, концентрации свободного внутриклеточного кальция в нейтрофилах, вязкости крови и плазмы у больных ИБС с дистальным поражением коронарного русла. Сравнительный анализ гемореологических параметров показал, что у больных ИБС с дистальным поражением коронарного русла на 30–50% выше степень агрегации эритроцитов (СОЭ<sub>2</sub>); достоверно снижена физиологическая деформируемость эритроцитов по величине ИРЭ; на 12% выше уровень общего холестерина, что обуславливает тенденцию к увеличению вязкости крови и плазмы по сравнению с контрольной группой. Учитывая некоторые различия в характере микроциркуляторных и гемореологических нарушений у пациентов с дистальной недостаточностью при неизмененных коронарных артериях и у больных ИБС с диффузным атеросклеротическим поражением коронарного русла, было проведено сравнительное исследование этих показателей в зависимости от содержания холестерина. В соответствии с этим, все больные с дистальным поражением коронарного русла были разделены на две группы: с нормохолестеринемией и гиперхолестеринемией.

Дифференцированная оценка микроциркуляторных и гемореологических показателей в зависимости от состояния липидного обмена позволили выявить два механизма развития ишемии и недостаточной перфузии миокарда у больных с дистальным поражением коронарного русла «endstage ischemic heart disease».

Первый связан с аномалией естественных анастомозов, сформировавшихся в процессе эмбриогенеза; значительными изменениями сосудистых и внутрисосудистых параметров микроциркуляторного русла и выраженным нарушением функционального состояния эритроцитов.

Второй, определяющим фактором которого является прогрессирование атеросклеротического процесса, проявляется дислиппротеинемией, резким увеличением агрегационной способности эритроцитов и значительным увеличением вязкости плазмы и крови.

В результате анализа литературных данных, результатов многоцентровых наблюдений и собственных исследований определены симптомокомплексы, патогномоничные для больных с дистальной недостаточностью коронарного русла различного генеза и разработаны микроциркуляторные и гемореологические критерии отбора больных для соответствующего лечения и критерии его эффективности.

*Симптомокомплекс, характерный для пациентов с первичной дистальной недостаточностью коронарного русла:*

- атипичный болевой синдром;
- молодой возраст;
- отсутствие в анамнезе инфаркта миокарда;
- эпизоды «немой» ишемии и аритмии при суточном ЭКГ-мониторировании;
- зоны гипокинеза в верхушечной и верхушечно-боковой области левого желудочка при эхокардиографическом обследовании;
- значение  $\Delta iI < 0,36$  при проведении острой фармакологической пробы с ксантинол никотинатом;
- неизмененные магистральные коронарные артерии при коронарографии с характерными для недостаточности дистального отдела ангиографическими признаками: замедление прохождения контраста по коронарным артериям, обедненный коронарный рисунок — «лысое сердце», наклонность коронарных артерий к вазоспазму;
- выраженные нарушения микроциркуляции по данным конъюнктивальной бульбарной микроскопии (ФК  $> 4$  баллов; SI  $> 3$  баллов; Mtr  $> 2$  баллов);
- снижение физиологической деформируемости эритроцитов (значение ИРЭ  $> 40$  отн. ед.).

*Симптомокомплекс, характерный для пациентов с диффузным поражением коронарного русла:*

- высокий класс стенокардии (3–4 ФК);
- рефрактерность к антиангинальной терапии;
- инфаркты миокарда в анамнезе;
- многочисленные эпизоды болевой и безболевой ишемии при суточном ЭКГ-мониторировании;
- зоны а- и гипокинезии, соответствующие локализации рубцовых изменений на ЭКГ, снижение фракции выброса по данным ЭхоКГ;
- значение  $\Delta iI < 0,36$  при проведении ОФПкс;
- множественные «четкообразные» стенозы и окклюзии коронарных артерий на протяжении, обедненный рисунок дистального отдела коронарного русла, выявленные при коронарографии;
- умеренная и выраженная гиперхолестеринемия (ОХС  $> 6$  ммоль/л) и гипертриглицеридемия (ТГ  $> 1,8$  ммоль/л);
- значительное повышение агрегационной способности эритроцитов (значение СОЭ<sub>2</sub>  $> 50$  мм/2 ч);
- повышение вязкости крови  $[B_{20}]_{кр} > 8,5$  мПа·с и плазмы —  $[B_{100}]_{пл.} > 2,0$  мПа·с.

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИБС С ДИСТАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КОРОНАРНОГО РУСЛА

Современный арсенал воздействий на коллатеральное кровообращение достаточно обширен и включает как медикаментозные попытки воздействия на неогенез и активизацию естественных анастомозов, так и такие современные технологии, как низкоинтенсивная лазеротерапия, трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация с применением высокоэнергетических лазеров и использование плазмафереза у пациентов с коронарным и периферическим атеросклерозом как метод борьбы с эндогенной интоксикацией.

С учетом известных механизмов действия пентоксифиллина и низкоинтенсивной лазеротерапии в ближнем инфракрасном (ИК) диапазоне на показатели микроциркуляции, гемореологии и коллатеральное кровообращение, а также возможностей плазмафереза как детоксикационного метода, в БелНИИ кардиологии разработаны лечебные подходы, направленные на улучшение качества жизни и прогноз заболевания у пациентов с первичной дистальной недостаточностью и больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла и сопутствующей дислипотеинемией.

### Лечение больных ИБС с дистальной недостаточностью коронарного русла пентоксифиллином

Как известно, пентоксифиллин оказывает положительное влияние на гидродинамические свойства крови, подавляя агрегацию и адгезию тромбоцитов; увеличивает эластичность эритроцитов и уменьшает их способность к агрегации; переводит активированные нейтрофилы, потенциальный источник свободных радикалов, в неактивированную форму (Малиновский Н.Н., 1977; Цапаева Н.Л., Манак Н.А., Константинова Е.Э., 1996). Механизм действия пентоксифиллина на микроциркуляцию — это, с одной стороны, воздействие на реологические свойства крови, с другой — изменение функционального состояния адрениргических структур, поскольку пентоксифиллин относится к мягким  $\alpha$ -блокаторам (Baumann J., 1975). Основным пусковым звеном в механизме действия пентоксифиллина, посредством которого нервные и гуморальные регулирующие субстанции определяют окончательный физиологический ответ ткани на воздействие препарата, является увеличение цАМФ, достигаемый блокадой фосфодиэстеразы (Bossinger W., 1972). Все вышеперечисленные эффекты пентоксифиллина легли в основу разработки схемы применения препарата у больных с симптомокомплексом первичной дистальной недостаточности. Результаты длительного наблюдения за пациентами с этой патологией позволяют рекомендовать следующий алгоритм применения препаратов пентоксифиллина (трентал, агапурин, пентилин, ралофект, клаудикат, флекситал).

Основной курс: 1200 мг препарата в сутки в течение месяца; 600 мг препарата в сутки в течение 2 мес.

Повторный курс: 400–600 мг в сутки в течение 1–3 мес. через 2–3 мес., ориентируясь на микроциркуляторные и гемореологические показатели.

Критерии эффективности лечения:

- уменьшение эпизодов ишемии и аритмии более чем на 50% по данным суточного ЭКГ-мониторирования;
- исчезновение зон гипокинезии в верхушечной или верхушечно-боковой области левого желудочка по данным ЭхоКГ;

- увеличение количества функционирующих капилляров более чем на 50% (ФК < 2 баллов), коррекция внутрисосудистых нарушений микроциркуляторного русла ( $Sl < 1$ ,  $Mtr = 0$ ) по данным КБМ;
- нормализация функционального состояния эритроцитов: снижение ИРЭ более чем на 50%.

Наиболее удобными для пациентов являются препараты, содержащие 200–400 или 600 мг препарата в одной таблетке или капсуле. Препарат назначается строго после или в конце приема пищи. Не рекомендуется одновременное употребление чая или кофе в связи с инактивацией препарата. Первые два-три дня при применении препаратов пентоксифиллина возможны ощущения легкого подташнивания или головокружения, которые проходят самостоятельно в течение недели приема препарата, или при уменьшении однократной дозы.

При приеме препаратов пентоксифиллина в дозе 600 мг и выше обязателен прием аскорутин в дозе 1 таблетка 2 раза в день.

Сопутствующая антиангинальная терапия определяется по клиническому состоянию больного. Во время приема препаратов пентоксифиллина в вышеуказанных дозах аспирин не назначается.

### **Лечение больных ИБС с дистальной недостаточностью коронарного русла и сопутствующими нарушениями липидного обмена с использованием плазмафереза**

В кардиологической практике плазмаферез (ПФ) получил наибольшее распространение при лечении наследственных нарушений липидного обмена (Коновалов Г.А., Ведерников А.В., Ситина В.К., 1986; Кухарчук В.В., Арабидзе Г.Г., 1986). В дальнейшем эти процедуры стали назначать больным ОИМ и стенокардией, отмечая положительное влияние процедур на клиническое течение острых и хронических форм ИБС, сопровождающееся улучшением состояния микроциркуляции и гемореологии (Кириченко Л.Л., Порунова А.К., Смирнов В.В., 1989).

Исходя из известных механизмов действия ПФ (детоксикация, как универсальный механизм лечебного действия ПФ, и деплазмирование, в результате которого изменяется жизнедеятельность клетки и повышается ее функциональная активность), нам представлялось оправданным использовать процедуры ПФ у пациентов с диффузным поражением коронарного русла с сопутствующей дислипидемией, рефрактерных к массивной антиангинальной терапии и бесперспективных с точки зрения хирургической коррекции коронарных артерий.

Результаты проведенного исследования у больных с симптомокомплексом, характерным для пациентов с диффузным поражением коронарного русла:

Курс: 4 процедуры ПФ (2 раза в неделю).

Повторный курс: через 5–6 мес. 4 процедуры ПФ (2 раза в неделю), ориентируясь на показатели липидного обмена и гемореологии.

Во время проведения ПА обязателен прием пентоксифиллина в дозе 600–800 мг в сутки, поддерживающая доза пентоксифиллина при необходимости — 400 мг в сутки.

Методика проведения ПА:

- доступ вено-венозный;

- эксфузия плазмы 30–40% объема циркулирующей плазмы (1000–1300 мл) во время каждой процедуры;
- стабилизация крови проводится гепарином в дозе 150–200 ЕД на кг веса;
- замещение плазмы реополиглокином с превышением объема эксфузии на 30–40%;
- длительность процедуры — 60 мин.

Критерии эффективности лечения:

- клиническая стабилизация;
- при умеренной гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии снижение уровня ОХС и ТГ до нормы, при выраженной гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии снижение уровня ОХС и ТГ более, чем на 30%;
- снижение вязкости крови и плазмы более чем на 30%;
- снижение СОЭ<sub>2</sub> более чем на 50%.

### **Лечение больных ИБС с дистальной недостаточностью коронарного русла низкоинтенсивной лазеротерапией в ближнем инфракрасном диапазоне**

Внедрение в практическую кардиологию полупроводниковых лазеров с импульсным ИК-излучением в оптическом диапазоне 810–930 нм, обладающим наибольшей глубиной проникновения, позволило непосредственно воздействовать на сердечные структуры; усиливать внутриклеточную регенерацию и пролиферативную активность миоцитов; нормализовать нарушения микроциркуляции, гемореологии и липидного обмена; стимулировать неоваскулогенез и активизировать имеющиеся сосудистые коллатерали (Кару Т.И., Календо Г.С., 1983; Алейников В.С., Максимович И.В., Масычев В.И., 1988; Козлов В.И., Терман О.А., 1992; Цапаева Н.Л., 1997). Кроме того доказано, что целенаправленное изменение частоты следования импульсов и модуляции вызывает адекватную реакцию со стороны центральной гемодинамики (ЦГД), обеспечивая гемодинамическую разгрузку миокарда. Изменяя дозу облучения в процессе курса лечения в зависимости от формы ИБС и фазы процесса в границах «терапевтического коридора», можно вызывать вышеперечисленные необходимые лазерные эффекты у пациента как биообъекта, способствуя благоприятному течению заболевания.

В БелНИИ кардиологии совместно с ГП «ЛЭМТ» БелОМО и МИРЭ им. А.Д. Сахарова разработан и создан программно-аппаратный комплекс «ИКАР» (ИМТ № ИМ-0.366 от 14.07.98) для лечения больных ИБС. Воздействие осуществляется на аппарате ЛТУ-01, оснащенный лазерным излучателем (длина волны 840 нм) с пятью светодиодами, закрепляющимися с помощью специальной резиновой сетки на прекордиальной области. Выбор режима ИК-излучения и контроль за его эффективностью осуществляется в соответствии с разработанным «Способом лечения ИБС лазерным воздействием в ближнем инфракрасном диапазоне» (регистрационный № 9–9802 от 18.06.98) с помощью компьютерных программ анализа параметров ЦГД («Импекард») и определения типа нервной регуляции (ТРНС) методом компьютерной фотоплетизмографии (ФПГ) для выявления частоты следования импульсов и частоты модуляции в процессе каждого сеанса лазеротерапии. У больных ИБС с

дистальной недостаточностью коронарного русла рекомендуется применять тренирующий режим воздействия: суммарная плотность потока мощности 25–50 мВт/см<sup>2</sup>; частота следования импульсов для гиперкинетиков — 100–250 Гц, для гипокинетиков — 700 Гц, для нормокинетиков — 300 Гц; частота модуляции устанавливалась в зависимости от преобладающего ТРНС: при преобладании симпатического ТРНС — 2 Гц, при парасимпатическом и равновесном — 4 Гц. Время воздействия — 5 мин. Курс лечения — 10 сеансов. Повторные курсы проводятся по следующей схеме: второй через 3 мес.; третий через 3–6 мес.; последующие через 6 мес. или один раз в год, ориентируясь на клиническое состояние пациента, микроциркуляторные, гемореологические показатели и состояние липидного обмена.

Наличие в арсенале кардиолога вышеперечисленных подходов позволяет с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания улучшить качество жизни пациентов с первичной дистальной недостаточностью коронарного русла и у больных ИБС с диффузным поражением коронарных артерий с сопутствующей дислипотеинемией.

По вопросам внедрения рекомендованных методов обследования и лечения обращаться в БелНИИ кардиологии (функциональная группа клинической гемореологии и микроциркуляции) по тел. 8–017–2565926 или 8–017–2566956

Цапаева Наталья Леонидовна

Константинова Елена Эриховна