

М.П. Бойчак

**МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
АНАЛИЗ МОДЕЛЕЙ
ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ
ГЕМОДИНАМИКИ**





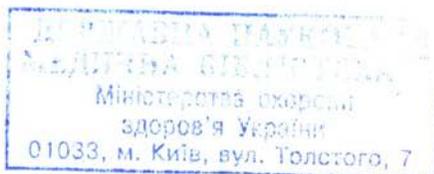
М. П. Бойчак

1196-8
9611

Механизмы формирования
сердечной недостаточности
Анализ моделей внутрисердечной
гемодинамики

*Перша книга науковій медичній бібліотеці -
від автора.*

М. П. Бойчак



Київ
"Футари-Принт"
2003

ПЕРЕОБЛІК 20 19 р.

Бойчак М.П.

Механизмы формирования сердечной недостаточности. Анализ моделей внутрисердечной гемодинамики. Научно-медицинское издание.- Киев: издательство "Футари-Принт", 2003.- 204 с.

В монографии представлены результаты многолетнего наблюдения за больными с начальной сердечной недостаточностью, которые позволили уточнить механизмы формирования этого синдрома при коронарогенных и некоронарогенных заболеваниях миокарда. При помощи математического анализа доказывается, что в основе нарушений внутрисердечной гемодинамики у пациентов с сердечной недостаточностью различного генеза лежат различные факторы. Описана роль вегетативной нервной системы в формировании сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца.

Для кардиологов, ревматологов и врачей отделений функциональной диагностики.

Б 83430/2

Ключевые слова: Сердечная недостаточность, систолическая и диастолическая дисфункция, математические модели, вариабельность сердечного ритма.



Рецензия
на монографию М. П. Бойчака
«Механизмы формирования сердечной недостаточности.
Анализ моделей внутрисердечной гемодинамики»

Представленная на рецензию монография посвящена одной из наиболее актуальных и противоречивых проблем современной клинической кардиологии и терапии. Во всем мире отмечается рост количества пациентов с сердечной недостаточностью различного генеза, что в первую очередь объясняется постарением населения планеты. Несмотря на успехи в лечении больных с сердечной недостаточностью, в том числе с точки зрения доказательной медицины, именно этот синдром в настоящее время обеспечивает высокую летальность больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы сравнимую с таковой у онкологических больных.

В монографии «Механизмы формирования сердечной недостаточности. Анализ моделей внутрисердечной гемодинамики» обсуждаются вопросы патогенеза сердечной недостаточности с точки зрения гемодинамической концепции ее формирования. При этом автор обращается к истокам формирования синдрома и изменениям внутрисердечной гемодинамики у больных с начальными проявлениями сердечной недостаточности, что отличает проведенные автором исследования от имеющихся работ. Изучение ранних изменений гемодинамики у больных с сердечной недостаточностью, проявляющиеся уже на доклинической стадии синдрома, при сохраненной фракции выброса левого желудочка, а также применение оригинальной математической обработки полученных данных, позволило автору доказать наличие различных путей формирования сердечной недостаточности у больных с коронарогенными и некоронарогенными заболеваниями миокарда, а также выявить факторы, преобладающие в патогенезе развития этого синдрома при различных заболеваниях миокарда.

Монография рассчитана на специалистов-кардиологов, а результаты проведенных автором исследований могут быть использованы для обучения врачей-кардиологов на факультетах последипломной подготовки. Поднимаемые автором вопросы могут стать началом целой серии исследований в области сердечной недостаточности, способствующих разработке новых подходов к лечению больных этим синдромом.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии №2

Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца,
доктор мед. наук, профессор

А. С. Свиницкий



Рецензия
на монографию М. П. Бойчака
«Механизмы формирования сердечной недостаточности.
Анализ моделей внутрисердечной гемодинамики»

В рецензируемой монографии М. П. Бойчака «Механизмы формирования сердечной недостаточности. Анализ моделей внутрисердечной гемодинамики» обобщены данные литературы и собственные многолетние исследования, касающиеся проблемы формирования сердечной недостаточности у больных с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Особого внимания заслуживает проведенный автором клинико-статистический анализ течения сердечной недостаточности коронарогенного генеза и лечения на догоспитальном этапе военнослужащих с этим синдромом.

В монографии применены современные методы математической статистической обработки данных с использованием различных вариантов регрессионного и дисперсионного анализа, которые позволили разработать математические модели внутрисердечной гемодинамики при наиболее часто встречающихся заболеваниях сердечно-сосудистой системы — ишемической болезни сердца, кардиомиопатии на фоне хронической алкогольной интоксикации. Несомненный интерес представляет также анализ изменений внутрисердечной гемодинамики у больных, перенесших «острое повреждение миокарда» — инфаркт миокарда и острый миокардит, которые отражают формирование постинфарктного и миокардитического кардиосклероза. Примененные автором современные методы анализа позволили доказать возможность включения различных факторов, влияющих на параметры внутрисердечной гемодинамики у больных с начальной сердечной недостаточностью различного генеза. Новизна проведенных исследований состоит также в комплексном изучении функционального состояния обоих желудочков сердца, что позволило выявить наличие дисфункции правого желудочка сердца уже при начальной сердечной недостаточности.

Книга предназначена для кардиологов и ревматологов, владеющих современными методами обследования кардиологических больных (доплерэхокардиография), рекомендуется для использования в программах обучения врачей-курсантов и интернов циклов первичной специализации и предаттестационной подготовки.

Заведующий отделением сердечной недостаточности
Института кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско АМН Украины,
доктор мед. наук, профессор



Л. Г. Воронков

Рецензия
на монографию М. П. Бойчака
«Механизмы формирования сердечной недостаточности.
Анализ моделей внутрисердечной гемодинамики»

Сердечная недостаточность в настоящее время является ведущей причиной смерти больных с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы несмотря на внедрение новых методов лечения, основанных на принципах доказательной медицины. Внимание исследователей обычно привлекает застойная сердечная недостаточность, при которой имеет место далеко зашедшее ремоделирование левого желудочка сердца или выраженные нарушения его диастолической функции.

Монография М. П. Бойчака представляет несомненный интерес, так как в ней рассматриваются проблемы начальной сердечной недостаточности и выявление факторов, которые влияют на ее формирование. Кроме обширного обзора литературы, базирующегося более, чем на 500 литературных источниках, в монографии представлены результаты собственных многолетних исследований, в том числе ретроспективного десятилетнего анализа исходов начальной сердечной недостаточности у военнослужащих. В работе применены современные методы математического анализа, которые обеспечили высокую достоверность полученных автором результатов и во многом неожиданных выводов.

Работа рассчитана на специалистов-кардиологов, а также врачей, проходящих обучение на тематических и предаттестационных циклах усовершенствования.

Заведующий кафедрой терапии и гериатрии Киевской медицинской академии последипломного образования им. П. Л. Шупика,
доктор мед. наук



Л. А. Стаднюк

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
ВНС	- вегетативная нервная система
ВСР	- вариабельность сердечного ритма
ГБ	- гипертоническая болезнь
ГЛЖ	- гипертрофия левого желудочка
ДКМП	- дилатационная кардиомиопатия
ЗСЛЖ	- задняя стенка левого желудочка
иАПФ	- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМ	- инфаркт миокарда
инММЛЖ	- индекс массы миокарда левого желудочка
КДД	- конечно диастолическое давление
КДД/КДО	- конечно-диастолическая податливость
КДИ	- конечно-диастолический индекс
КДНС	- конечно-диастолическое напряжение стенки
КДО	- конечно-диастолический объём
КДР	- конечно-диастолический размер
КСД	- конечно-систолическое давление
КСД/КСО	- индекс сократимости
КСИ	- конечно-систолический индекс
КСО	- конечно-систолический объём
КСР	- конечно-систолический размер
ЛЖ	- левый желудочек
ЛП	- левое предсердие
МЖП	- межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	- масса миокарда левого желудочка
МОС	- минутный объём сердца
НМ	- неревматический миокардит
ОМ	- острый миокардит
ОПСС	- общее периферическое сосудистое сопротивление
отЗСЛЖ	- относительная толщина задней стенки левого желудочка
отМЖП	- относительная толщина межжелудочковой перегородки
ПЖ	- правый желудочек
ПНУП	- предсердный натрийуретический пептид
ПП	- правое предсердие
РАС	- ренин-ангиотензиновая система
СИ	- сердечный индекс
СН	- сердечная недостаточность
СНС	- симпатическая нервная система
T ₃	- трийодтиронин
T ₄	- тироксин
ТТГ	- тиреотропный гормон
УИ	- ударный индекс
УО	- ударный объём
ФВ	- фракция выброса
ФК	- функциональный класс
ЧСС	- частота сердечных сокращений

ЭКГ	- электрокардиограмма
AFF	- вклад систолы предсердия в наполнение желудочка
ATa	- время ускорения аортального потока
ATla	- время ускорения потока на легочной артерии
AT	- время ускорения потока в фазу раннего наполнения желудочка
D	- диастаз
DT	- время замедления потока в фазу раннего наполнения желудочка
E/A	- соотношение пиковых скоростей раннего и предсердного наполнения желудочков
IVRT	- время изоволюмического расслабления
HF	- высокочастотный компонент спектра variability сердечного ритма
LF	- низкочастотный компонент спектра variability сердечного ритма
LF/HF	- отношение низкочастотных и высокочастотных компонентов спектра variability сердечного ритма
Mean	- среднее значение всех RR интервалов в выборке
NYHA	- Нью-Йоркская ассоциация сердца
PVA	- пиковая скорость в фазу систолы предсердия
PVa	- пиковая скорость аортального потока
PVla	- пиковая скорость потока на легочной артерии
PVE	- пиковая скорость в фазу раннего наполнения желудочка
rMSSD	- квадратный корень суммы разностей последовательных RR интервалов
SDANN-i	- стандартное отклонение усредненных за 5 минут значений RR интервалов
SDNN	- стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов
TA	- время фазы систолы предсердия
Ta	- общее время аортального потока
TE	- общее время фазы раннего наполнения желудочка
Tla	- общее время потока на легочной артерии
ViA	- интеграл линейной скорости потока систолы предсердия
ViE	- интеграл линейной скорости потока раннего наполнения желудочка
Via	— интеграл линейной скорости аортального потока
Vila	- интеграл линейной скорости потока легочной артерии

ВСТУПЛЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) является одной из наиболее частых причин смертности больных при различных поражениях миокарда. Примерно половина больных с установленным диагнозом СН умирает на протяжении четырех лет, а при тяжелой форме СН — на протяжении одного года (В. З. Нетяженко, 1997). Факты, представленные на Европейской конференции, посвященной этой проблеме (1999), свидетельствуют о том, что распространенность клинически выраженной СН в популяции составляет 1,8–2,0%. Аналогичные данные получены Л. Т. Малой (1996), В. С. Гасилиным (1998), Л. Г. Воронковым (1999). Только в США насчитывается около 4,8 млн. больных СН и ежегодно диагностируется до 700 тыс. новых случаев заболевания. По прогнозам ACTION HF (Advisory Council To Improve Outcomes Nationwide in Heart Failure) еще у 20 млн. пациентов имеется бессимптомная дисфункция сердца, которая в течение нескольких лет может трансформироваться в СН (Л. Г. Воронков, 1999; J. В. O'Connell и М. R. Bristow, 1994; D. Grady, 1999), что говорит об “эпидемии СН”.

Показатель выявляемости СН зависит от возраста пациентов и практически удваивается с каждым десятилетием жизни (Л. Г. Воронков, 1999). Среди людей старше 65 лет частота этого синдрома составляет 6–10% (Л. Т. Малая, 1996; Б. А. Сидоренко, 1997; С. З. Лурье, 1998; Л. Г. Воронков, 1998; Г. В. Дзяк, 1999; W. В. Kannel, 1989). Пятилетняя летальность больных с СН достигает 50% (В. Ю. Мареев, 1997; А. В. Явгенский, 1997; Ю. Н. Беленков и В. Ю. Мареев, 2000; W. Parmeley, 1989; S. Yusuf, 1989). По данным В. Ю. Мареева (1999), смертность при клинически выраженной СН составляет 40–66% в год, превосходя таковую, например, от бронхогенного рака, незначительно уступая смертности от рака легких с метастазами.

Проблема распространенности СН во многом определяется увеличением продолжительности жизни людей, то есть старением населения планеты. При этом практически у 60% пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы выявляется бессимптомная дисфункция левого желудочка (ЛЖ) сердца (Л. Г. Воронков, 1999). Больные с выраженной СН представляют собой вершину айсберга, так как в 3–4 раза больше пациентов имеют начальные проявления декомпенсации или признаки СН при сохраненной систолической функции сердца (Ю. И. Беленков и соавт., 2000). Одним из парадоксов современной медицины является несоответствие между существенным снижением частоты возникновения инфаркта миокарда (ИМ) и неуклонным ростом СН (С. Р. Гиляревский, 2000;

J. Mc. Murray и Т. McDonagh, 1993; J. B. O'Connell 1994; W. T. Abraham и M. R. Bristow, 1997; M. R. Cowie и A. Mosterd, 1997).

Повышенное внимание к проблеме СН, по мнению Ю. Н. Беленкова и В. Ю. Мареева (2002), связано с тремя основными причинами: ростом числа пациентов с этим синдромом, сохранением высокой смертности при несомненных успехах в лечении и крайне высокой стоимостью лечения декомпенсированных больных. По данным Л. Г. Воронкова (1999) и J. Parameshwar (1992), наиболее часто к развитию СН приводят ишемическая болезнь сердца (ИБС) - примерно 60% всех случаев СН, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) - до 20% и артериальная гипертензия (АГ) - около 15%.

Согласно мнению большинства авторов, общим для всех первичных повреждающих воздействий, вне зависимости от этиологии, является снижение параметров насосной функции левого желудочка ЛЖ как необходимое условие запуска процессов его ремоделирования (Ю. Н. Беленков, 2002). При этом, как правило, еще достаточно длительное время после начальной дисфункции миокарда ЛЖ пациенты остаются асимптоматичными. Механизмы компенсации СН считаются достаточно хорошо изученными. Первой моделью СН была кардиоренальная модель, согласно которой СН рассматривалась как проблема почечного кровотока и связанной с ним задержки натрия и воды. Внедрение в практику методов, позволяющих адекватно оценивать внутрисердечную гемодинамику (зондирование полостей сердца, эхокардиографическое исследование сердца), привело к появлению и развитию гемодинамической теории, базирующейся на оценке сердечного выброса.

Последней моделью СН является нейрогуморальная модель, согласно которой в основе прогрессирования симптомов синдрома СН лежит гиперактивация нейрогуморальных систем. "Принципиальным представляется то обстоятельство, что при разных этиологических причинах инициирующего события (ИМ, перегрузка давлением или объемом, тот или иной генный дефект при семейных формах ДКМП), приводящего к начальному повреждению миокарда и снижению его сократимости, дальнейшее прогрессирование дисфункции ЛЖ управляется одними и теми же нейроэндокринными системами" (Ю. Н. Беленков, 2002).

Анализ данных литературы свидетельствует об определенном ренессансе гемодинамической модели СН в связи с пристальным вниманием к параметрам диастолической функции ЛЖ, изучение которой стало возможным при внедрении в клиническую практику доплерэхокардиографии.

Несмотря на значительные успехи в лечении, достигнутые в течение последнего десятилетия, смертность больных с СН достаточно высока, качество жизни часто неудовлетворительное, что побуждает к поиску новых подходов к лечению этого синдрома (А. В. Ягенский, 1997). Ведущей проблемой СН на настоящем этапе является необходимость выработки эффективного, адекватного лечения, способного предотвратить ее возникновение и прогрессирование (В. С. Гасилин, 1998). Однако вопросы первичной и вторичной профилактики СН не решены, а прогноз больных с СН за последние два десятилетия существенно не изменился (С. Р. Гиляревский, 2000). В исследованиях Vasodilator-Heart Failure Trials (V-HeFT и V-HeFT2) показано, что за пять лет наблюдения общий уровень летальности больных с этим синдромом на фоне современной его терапии составил 40% (J. N. Cohn и соавт., 1993). Даже у выживших больных, получавших вазодилаторы и ингибиторы АПФ в течение четырех лет, отмечено прогрессирование СН, оцениваемое по показателям качества жизни, максимальному потреблению кислорода при физической нагрузке и фракции изгнания ЛЖ (Т. Rektor и соавт., 1993).

Таким образом, несмотря на существующую в мире тенденцию к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, снижение заболеваемости и смертности от СН не отмечается. Если вопросы диагностики СН в настоящее время достаточно хорошо разработаны, то принципиальные изменения тактики ведения пациентов с этим синдромом за последние 10 лет свидетельствуют о неудовлетворенности клиницистов результатами его лечения, что обосновывает актуальность поиска новых подходов к первичной и вторичной профилактике СН.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ МИОКАРДА

Развитие СН в настоящее время ассоциируется с процессами ремоделирования ЛЖ, периферической вазоконстрикцией, обусловленной в первую очередь компенсаторной симпатикотонией, стимуляцией ренин-ангиотензиновой системы (РАС), нейропептидных гормонов и эндотелина. Исследования последних лет показали роль диастолической дисфункции ЛЖ в формировании СН (Е. Н. Амосова и соавт., 1997, 1998; Г. В. Мясников, 1998). На практике клиницист встречается с обусловленной миокардитическим, атеросклеротическим или постинфарктным кардиосклерозом хронической СН — следствием перенесенного ранее заболевания — и назначает лечение пациента “по факту” в соответствии с существующей концепцией, однако без учета особенностей формирования этого синдрома в каждом конкретном случае.

В литературе встречается точка зрения, что ремоделирование ЛЖ у больных СН является патогенетическим процессом, не зависящим от причины, ее вызвавшей (Р. А. Либис и Я. И. Коц, 1995). Согласно данным, полученным авторами, качество жизни больных на поздних стадиях не зависит от этиологии СН. Эта точка зрения оспаривается М. J. Likoff и соавт. (1987), А. М. Keogh и соавт. (1990), J. F. Williams и соавт. (1995), исследования которых свидетельствуют о том, что прогноз у пациентов с СН, обусловленной ИБС, хуже, чем при застойной СН неишемического генеза. Аналогичная ситуация складывается и с острой СН, хотя уже разрабатываются дифференцированные подходы к лечению острой левожелудочковой недостаточности у больных ИМ в зависимости от особенностей ее формирования и степени выраженности (Г. В. Мясников, 1999).

1.1. Роль нарушений внутрисердечной гемодинамики в формировании сердечной недостаточности у больных некоронарогенными заболеваниями миокарда

1.1.1. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных с нарушениями функции щитовидной железы

Распространенность заболеваний щитовидной железы в последние десятилетия имеет тенденцию к росту (А. И. Голунов и соавт., 1997). Симптоматичная или асимптоматичная гипофункция щитовидной железы имеет место у 5–6% населения (М. Т. МакДермотт, 2001; R. Polikar и со-

авт., 1993; K. A. Woehel, 1993). Поражения сердечно-сосудистой системы наблюдаются у 70–80% больных первичным гипотиреозом (Л. С. Славина, 1989; I. Klein, 1990; P. W. Ladenson, 1990; R. Polikar, 1993; K. A. Woehel, 1993; Robert S. Lindsay, 1997; H. John, 1997). Это обусловлено тем, что при сниженной функции щитовидной железы происходят изменения в мышце сердца на биохимическом уровне (J. Cerňohovský и соавт., 1998), развиваются нарушения перфузии и иннервации миокарда, изменяется периферический кровоток (О. М. Варламов и соавт., 1992). Все это ведет к развитию дистрофических изменений и снижению сократительной способности миокарда (Д. А. Соколова, 1986; Т. А. Зыкова, 1996; Von H. Apits, 1980).

По данным В. В. Цепелева (1991), приблизительно в 30% случаев у больных ИБС фоновым заболеванием является гипотиреоз в субклинической форме, который вызывает неуклонное прогрессирование основного заболевания. Результаты, полученные Г. И. Черноканом (1982), свидетельствуют о том, что функция щитовидной железы понижена у 44,8% больных ИБС и у всех пациентов в тромбонекротической стадии атеросклероза коронарных артерий сердца.

Имеющиеся в литературе сведения, посвященные изучению состояния сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями щитовидной железы, немногочисленны и во многом противоречивы. Эти противоречия имеются даже во взглядах на такие бесспорные факты, как возможность развития наджелудочковых нарушений ритма и тромбэмболические осложнения.

Общеизвестно, что течение заболеваний щитовидной железы часто осложняют пароксизмальные наджелудочковые тахикардии, приводя к значительному снижению трудоспособности и нередко к инвалидизации больных. Считается, что при гипертиреозе такие нарушения ритма встречается в 14% случаев, а при гипотиреозе их частота незначительна. Возникновение нарушений ритма при дисфункции щитовидной железы объясняется влиянием тиреоидных гормонов на миокард, что приводит к функциональным и морфологическим его изменениям (Л. Н. Ванин, 1989; D. Andrew, 1996; D. Katritsis, 1996; Alessio Montevaggi, 1996; S. Kontoyannis, 1998).

По мнению J. C. Forfar, одной из причин аритмии может быть субклинический гипертиреоз с низким тиреотропином и нормальным трийодтиронином (T_3) и тироксином (T_4), существующий у больного много лет. Это мнение разделяет С. Т. Sawin (1994), который утверждает, что низкая концентрация тиреотропина в плазме — это фактор риска трепетания предсердий.

Однако согласно данным, полученным И. В. Терещенко (1997) и Albrecht Aguilera Gerhard (1996), развитие аритмий сердца возможно и при скрытом гипотиреозе. Согласно данным популяционного исследования J. Goudevenos (1996), проведенного среди 160 тыс. человек, 5% обследованных страдают пароксизмами мерцательной аритмии на фоне сопутствующего гипотиреоза.

Общепринятым является мнение о невозможности развития тромботических осложнений у больных диффузным токсическим зобом из-за снижения у них вязкости крови. Однако, Н. И. Попов (1989) наблюдал такие осложнения, к тому же неоднократно рецидивирующие, при отсутствии изменений в коагулограмме.

Большинство исследователей полагают, что ультраструктурные изменения в клетках миокарда при гипо- и гипертиреозе обусловлены изменениями клеточного и энергетического обменов (М. Т. Панасюк, 1996; I. Wirth, 1981; W. H. Dillmann, 1990).

Поражения сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе традиционно связывают с разобщением окислительного фосфорилирования, в результате чего в сердечной мышце снижается содержание аденозинтрифосфорной кислоты и креатининфосфата при компенсаторном усилении гликолиза, снижении синтеза гликогена и белка (Е. И. Чазов, 1982). По мнению автора, в связи с этими особенностями при гиперфункции щитовидной железы отсутствуют условия для развития компенсаторной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), что приводит к относительно ранней его дилатации.

Э. К. Сеппет (1984) установил, что под воздействием тиреоидных гормонов нарушается структура клеточной мембраны, в результате чего наступает пассивный выход креатина и уменьшается содержание фосфоркреатина в клетках. При этом значительно возрастает чувствительность гипертиреоидного сердца к гипоксии, и возникают предпосылки к его ишемическому повреждению. Повышенная чувствительность миокарда больных гипертиреозом к недостатку кислорода и без поражения коронарных артерий может привести к развитию стенокардии “на почве нарушения выработки энергии” (М. С. Вовси, 1961).

В настоящее время описан ряд метаболических нарушений при гиперфункции щитовидной железы. Так, С.Н. Вадзюк (1993) и G. Mercurio (1997) показали, что при тиреотоксикозе отмечается усиление перекисного окисления липидов, что может играть определенную роль в патогенезе повреждения миокарда при этом заболевании.

F. Knoury Saeb (1996) и I. Edes (1996) установили, что при заболеваниях щитовидной железы происходит перестройка структурных белков

кардиомиоцитов. Так, при гипертиреозе T_4 приводит к появлению м-РНК- α -изоформы тяжелой цепи миозина (быстрая форма) в ЛЖ и снижению содержания м-РНК- β -изоформы тяжелой цепи миозина (медленная форма). С этим они связывали увеличение базальной и зависимой от частоты сердечных сокращений (ЧСС) работоспособности ЛЖ у больных гипотиреозом.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у больных гипотиреозом связывают с недостатком тиреоидных гормонов в организме и ассоциированным с ним снижением уровня обменных процессов в сердечной мышце, синтеза белка, уменьшением поглощения кислорода, ионов калия и увеличением количества воды и ионов натрия (Е. И. Чазов, 1982).

Данные литературы относительно структурного изменения сердца при различных функциональных состояниях щитовидной железы также противоречивы.

И. Heron Mareia (1997) в своих исследованиях показал, что гипертиреоз приводит к кардиомегалии, а при гипотиреозе рост сердца замедляется. Им отмечено также, что при гипертиреозе усиливается рост и новообразование капилляров, а при гипотиреозе этот процесс ослабевает. Аналогичные результаты получены в исследованиях J. Cerņohovský и соавт. (1998). Согласно полученным ими данным, общая масса сердца снижается при гипотиреозе и увеличивается при гипертиреозе. Они отмечали, что при гипотиреозе происходят выраженные изменения электрофоретического профиля белков миокарда. Н. Ковогі (1999) показал, что при гипотиреозе возможно развитие ГЛЖ вследствие активации локальной РАС.

Изменения структурно-функционального состояния миокарда у больных с заболеваниями щитовидной железы связывают прежде всего с эффектами тиреоидных гормонов. Так, А. Nishiyama (1998) установил, что тиреоидные гормоны повышают экспрессию гена Na^+ каналов кардиомиоцитов, что отражается на проводимости электрических импульсов. О. В. Соколова (1997) показала, что тироксин повышает активность $Na^+ - K^+$ - АТФ-фазы сарколеммы. Chen Wei-Jan (1999) отметил активацию фибробластов в миокарде при гипотиреозе с последующим развитием фиброза.

Склонность больных гипертиреозом к острым коронарным синдромам общеизвестна. Появление симптомов стенокардии у таких пациентов объясняется повышенной чувствительностью миокарда к недостатку кислорода, что отмечалось нами выше. Склонность к спазму коронарных сосудов у больных с гипотиреозом требуют изучения. Е. William и соавт. (1985), анализируя первичные проявления гипотиреоза в виде кардио-

спазма, их возникновение связывал с изменениями вегетативной нервной системы (ВНС), концентрации катехоламинов, вазоактивных простагландинов, β -адренергических рецепторов.

Многие исследователи утверждают, что при гипертиреозе имеет место смещение холинергически-адренергического равновесия в сторону симпатикотонии. Это обусловлено, с одной стороны, усилением адренергических, с другой — ослаблением холинергических влияний. Ослабление холинергического контроля сердца при гипертиреозе связано с затруднением реализации импульсов от блуждающего нерва на кардиомиоциты, о чем свидетельствует уменьшение отрицательно-хронотропных ответов сердца на электростимуляцию блуждающего нерва вследствие низкого содержания парасимпатического медиатора ацетилхолина (В. В. Файфура, 1982; Е. А. Маркова, 1986; Dongdong Cheng, 1998). При гипотиреозе отмечена активация парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (I. Inulcai, 1990)

И. В. Гурьева и Г. С. Зедгирова (1987) установили, что при гипотиреозе развиваются существенные патологические изменения в сосудистом русле с их быстрой обратной динамикой при увеличении дозы тиреоидных гормонов. Эти изменения, по их мнению, возникают вследствие мукоидного отека тканей и сосудистых стенок и проявляются в повышении их ригидности и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

А. А. Пестерева (1984) при изучении микроскопии бульбарной конъюнктивы у больных гипотиреозом показала, что для них характерны изменения микроциркуляции в виде значительного снижения интенсивности кровотока и нарушения эластических свойств сосудов, подобных таковым при атеросклерозе и АГ. Н. Г. Александров и Д. М. Пинхасов (1987) отмечали, что при гипотиреозе снижаются предел прочности и относительное разрывное усиление сосудов человека. О подобных изменениях сосудов при снижении функции щитовидной железы свидетельствуют также исследования В. Фелта и В. Челковой (1984).

Г. А. Котова (1992), Л. Е. Самойленко и соавт. (1993) выявили нарушения в кровоснабжении миокарда на уровне микроциркуляции и связанные с ними изменения самой сердечной мышцы. Они показали, что у больных и гипертиреозом, и гипотиреозом эти изменения выявляются уже на ранних стадиях заболевания и носят однонаправленный характер, независимо от изменений функции щитовидной железы.

Данные литературы относительно уровня системного артериального давления (АД) у больных гипотиреозом противоречивы. Так, Л. К. Васильева (1982) при помощи офтальмодинамометрии выявила регионарную гипертонию в глазничной артерии при гипотиреозе, которую считали

проявлением системной гипертензии, являющейся компенсаторной, улучшающей трофику диэнцефальных структур и гипофиза, регулирующих функцию щитовидной железы. Она высказала предположение о том, что при длительном дефиците тиреоидных гормонов эта компенсаторная реакция может переходить в патологическую, вызывая повышение системного АД до уровней, превышающую нормальные.

О. С. Талибаев (1983), М. Paradiso и соавт. (1995) показали, что даже при субклиническом гипертиреозе, который характеризуется снижением тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном содержании T_3 и T_4 , происходит снижение ночного систолического АД по сравнению с контрольной группой.

Согласно данным, полученным Н. Т. Старковой и соавт. (1986), АД определяется у 29% больных гипотиреозом. В процессе лечения тиреоидными препаратами АД у таких больных снижалось или нормализовалось.

В литературе имеются данные о влиянии АД на функцию щитовидной железы. Так, А. И. Игнатьев (1985) показал, что структурно-функциональная перестройка щитовидной железы определяется не только возрастным фактором, но и особенностями общесоматической патологии. Результаты проведенных им исследований показали, что при гипертонической болезни (ГБ) и ревматизме имеет место более раннее "старение" перифоликулярного микроциркуляторного русла щитовидной железы. Это проявляется в снижении структурно-метаболического обеспечения процессов трансэндотелиального транспорта тиреоидных гормонов.

С. J. Pirola и соавт. (1998) утверждали, что изменения рецепторов тиреотропного гормона изначально связаны с эссенциальной АД.

Интерес вызывает также непрекращающаяся дискуссия по поводу атерогенных изменений при гипотиреозе. Щитовидная железа играет значительную роль в регуляции обменных процессов, в том числе липидного обмена, нарушения которого являются определяющими в патогенезе атеросклероза. Мнения исследователей по поводу атерогенности гипотиреоза постоянно менялись. Так, в 1980-е годы считалось, что информация по поводу атерогенного действия гипотиреоза является преувеличенной (Е. И. Чазов, 1982). Результаты исследований Б. Р. Рустамова и соавт. (1984) давали основание говорить о том, что при гипотиреозе развитие атеросклероза замедляется. В настоящее время раннее развитие атеросклероза в молодом и среднем возрасте при гипотиреозе стало уже общеизвестным фактом (М. Н. Халимов, 1980; Б. А. Зелинский, 1981; Б. А. Сидоренко, 1981; Т. Сайдулаев, 1985; М. Г. Ильяш, 1987; Н. М. Середюк, 1999; В. U. Alhtaus, 1988; P. A. Bastenie, 1967).

Л. Ф. Багомет (1993) показал, что наличие еще в пубертатном возрасте гормональных нарушений (у юношей — повышение уровня T_3 и кортизона, у девушек — T_3 и эстрадиола) приводит к гиперхолестеринемии, т. е. к формированию основы для дальнейшего развития атеросклероза.

Отмечено изменение функции щитовидной железы при ИМ (З.И. Фабри и соавт., 1986, В. И. Коломейцев, 1987). Л. Т. Пименов и Л. А. Лещинский (1984) утверждали, что у больных ИМ в первые семь суток определяется синдром дистиреоза с низким уровнем в крови T_3 и увеличением содержания общего T_4 . На 12–15-е сутки относительно низкий уровень T_3 сочетался с нормальным содержанием общего T_4 . Наиболее выраженные и стойкие признаки нарушения функции щитовидной железы (гипотрийодтиронинемия и гипертироксинемия) выявлены в группе больных ИМ, умерших на госпитальном этапе. При благоприятном исходе на 30–35-е сутки заболевания соотношение T_3/T_4 нормализовалось.

Однако данные по этому вопросу также противоречивы. Так, М. С. Набиулин и А. Д. Куимов (1982) показали, что в раннем периоде ИМ происходит повышение уровня ТТГ, T_3 и снижение T_4 с резистентностью щитовидной железы к тиреотропному воздействию в сочетании с низкой йоднакопительной функцией органа.

В. И. Коломийцев и Н. И. Швед (1987) при экспериментальном ИМ выделили два типа изменений уровней тиреоидных гормонов: повышение уровней ТТГ, T_3 , и T_4 и повышение ТТГ и T_4 , при снижении T_3 . В первом случае все животные выжили, а во втором — погибли. Было также отмечено, что уровень гормонов у погибших животных был более высоким, чем у выживших.

А. Ф. Файник и соавт. (1998) наблюдали при ИМ горизонтальную перестройку с феноменом “выскальзывания”, при котором повышение уровня эффекторного гормона (T_4) не сопровождалось адекватным снижением гормональной стимуляции его продукции, т. е. уровня ТТГ. Считают, что в основе этого феномена лежит повышение порога чувствительности гипоталамических рецепторов к действию гормонов периферических эндокринных желез (T_4).

Данные литературы по поводу морфологических изменений сердца у больных с нарушениями функции щитовидной железы также противоречивы. Большинство авторов отмечают, что при снижении функции щитовидной железы имеются выраженные изменения со стороны сердца, проявляющиеся дилатацией его отделов, снижением сократительной способности, увеличением толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), значительным нарастанием объема и массы миокарда (Н. И. Киселева, 1983; И. В. Гурьева,

1990; В. В. Аникин, 1991; О. М. Варламов, 1992; R. T. Lee, 1990; T. Tielens Emile, 1999).

Р. А. Гришина и соавт. (1991) показали, что при гипотиреозе имеют место дилатация ЛЖ, уменьшение ударного объема (УО), фракции изгнания и величины пороговой нагрузки, увеличение кислородного долга и суммы полупериодов адаптации и восстановления.

В. В. Аникин и соавт. (1991) отмечали, что особенностью поражения сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе является отсутствие заметных клинических признаков застойной СН. Полученные результаты они объясняли резким замедлением обменных процессов у этой категории больных. Однако, несмотря на значительные нарушения сократительной функции миокарда, даже минимальная пропульсивная активность сердца в состоянии обеспечить весьма низкий уровень потребности тканей в кислороде.

О. М. Варламов и соавт. (1992) отмечали зависимость эхокардиографических и гемодинамических показателей при гипотиреозе от давности заболевания. Согласно полученным ими данным, при длительности заболевания до пяти лет более характерна гипертрофия МЖП и тоногенная дилатация ЛЖ с сохранением удовлетворительной насосной функции сердца. При длительности гипофункции щитовидной железы более пяти лет преобладали процессы миогенной дилатации со снижением параметров систолической функции сердца.

По мнению В. А. Боброва и соавт. (1997), СН является одним из основных осложнений гипертиреоза и возникает вследствие различных влияний тиреоидных гормонов на миокард с формированием нарушений контрактильности ЛЖ и его диастолического наполнения. Они показали, что между такими показателями диастолической функции ЛЖ, как ускорение диастолического кровотока, время и скорость наполнения, время изоволюмического расслабления (IVRT), конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический (КДР) размеры и уровнями T_3 и T_4 наблюдаются корреляционные зависимости. Согласно полученным данным, для больных гипертиреозом характерно сокращение IVRT, увеличение КДР и КСР. Эти же авторы при обследовании 25 больных гипертрофической кардиомиопатией выявили изменение уровня тиреоидных гормонов, что дало им основание сделать вывод о том, что ее развитие может быть связано с нарушениями функции щитовидной железы. Ф. М. Fruhwald и соавт. (1997) показали, что субклинические изменения функции щитовидной железы часто обнаруживаются при идиопатической кардиомиопатии в областях с хронической йодной недостаточностью.

И. Т. Грач и соавт. (1988) выделяли две стадии развития тиреотоксического сердца:

1) функциональная, в которой отмечается увеличение амплитуды сокращения ЗСЛЖ и МЖП, фракции выброса (ФВ), скорости циркулярного сокращения волокон миокарда, имеет место синусовая тахикардия и синусовая аритмия, возможна экстрасистолическая аритмия.

2) дистрофическая, для которой характерна ГЛЖ с увеличением конечно-диастолического объема (КДО), утолщением ЗСЛЖ, МЖП, развитие мерцательной аритмии, неполной блокады правой ножки пучка Гиса.

И. Г. Калюжный и Р. Б. Белякова (1980) считали, что не только нарушения функции щитовидной железы могут способствовать формированию СН, но и развитие симптомов СН оказывает влияние на ее функциональное состояние. Эти исследователи показали зависимость состояния функции щитовидной железы от стадии СН. Согласно полученным ими данным, при СН I стадии функция щитовидной железы, как правило, не нарушена. По мере нарастания выраженности СН функция щитовидной железы снижается. Этот феномен авторы рассматривают как приспособительно-компенсаторную реакцию на тканевую гипоксию, направленную на снижение обменных процессов.

Многие авторы указывают на возникновение или усугубление проявлений сердечно-сосудистых заболеваний при нарушении функции щитовидной железы. Необходимость включения в лечение таких пациентов препаратов, воздействующих на щитовидную железу, обосновывали Б. А. Зелинский (1981), Г. И. Чернокан (1982), В. В. Цепелев (1991), И. Г. Грач (1992), В. В. Файфура (1995), В. Biondi (1993), Albrecht Aguilera Gerhard (1996), Dongdon Cheng (1998). Однако, необходимо учитывать, что при сочетании гипотиреоза и ИБС быстрая стимуляция метаболических процессов может привести к обострению и развитию ИМ (П. А. Орлов, 1996).

Особый интерес представляет взаимодействие препаратов различных групп и средств, применяемых для нормализации функции щитовидной железы. С. П. Олейникова (1997) отмечала, что применение кордафена в начале лечения гипотиреоза способствует повышению чувствительности больных к T_4 и приводит к более быстрой нормализации показателей центральной гемодинамики и фазовой структуры систолы ЛЖ.

Много работ посвящено эффективности антиаритмического препарата амиодарона у больных с нарушениями функции щитовидной железы. Так, V. Prvota и соавт. (1996) показали, что амиодарон является антагонистом рецепторов T_3 . Н. Ector и соавт. (1997) отмечали, что этот препарат может оказывать влияние на функцию щитовидной железы. E. Carpiello

и соавт. (1995) утверждали, что при длительной терапии амиодароном может развиваться пограничный или клинический гипертиреоз. S. Theme и J. Somerville (1998) также показали, что у пациентов с прогрессирующей СН при длительной терапии амиодароном развивается дисфункция щитовидной железы.

Таким образом, данные литературы, посвященные проблеме поражения сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями щитовидной железы и механизмы формирования СН у этой категории пациентов противоречивы. Эти противоречия таковы, что у ряда авторов сама возможность развития СН у больных со сниженной функцией щитовидной железы вызывает сомнения.

1.1.2. Структурно-функциональные изменения сердца у больных с хронической алкогольной интоксикацией

Привычка к употреблению алкоголя среди мужчин 40–59 лет достигает 88,9% (А. М. Калинина и соавт., 1988). Согласно данным Л. А. Жукова и соавт. (1983), А. П. Савченко и соавт. (1988), у лиц, злоупотребляющих алкоголем, наблюдается более частое, чем в популяции, развитие СН. Наряду с тем, что формируется синдром алкогольной зависимости (хронический алкоголизм), алкоголь, являясь сильным токсическим агентом, оказывает патологическое влияние на функциональное состояние всего организма, в том числе и сердечно-сосудистой системы (Е. С. Matthews и соавт., 1981). С влиянием этанола и его метаболитов на миокард связывают инвалидизацию и смерть пациентов, хронически злоупотребляющих алкоголем (В. С. Моисеев, 1984; С. В. Стефаниди и В. А. Мейраке, 1984). Необходимо отметить, что при внезапной смерти признаки алкогольного поражения сердца выявляются в 35–50% случаев (А. М. Вихерт, 1984; В. П. Нужный, 1989). Другая проблема — алкогольный абстинентный синдром, на фоне которого, согласно данным В. М. Ченцова и В. И. Куриннова (1980), внезапная коронарная смерть развивается в 88% случаев.

Токсическое воздействие этанола на миокард влечет за собой снижение его сократительной функции, развитие дистрофии и некроза кардиомиоцитов, что обусловлено мембранотропным эффектом, характеризующимся изменением структуры липидного слоя возбудимых мембран, нарушением их проницаемости и массивным поступлением в клетку ионов кальция при одновременном снижении активности Na^+ , K^+ — АТФазы (А. Д. Березовский и соавт., 1985).

В то же время, несмотря на молекулярный, клеточный, кардиодепрессивный и прочие эффекты, злоупотребление алкоголем приводит к развитию кардиопатии только в 13% случаев (J. Fernandez-Sola и соавт.,

1999). В связи с этим интересен ряд исследований, посвященных проблеме активной адаптации кардиомиоцитов к условиям хронической алкогольной интоксикации. В. Е. Дворников (1988) показал, что трехнедельная алкоголизация приводила к значительным ультраструктурным изменениям кардиомиоцитов подопытных животных. Однако на четвертой неделе алкоголизации эти изменения были намного менее выражены. Практически аналогичный феномен обнаружили в эксперименте на крысах Д. С. Саркисов и Б. В. Втюрин еще в 1969 году. Такая же картина с явными и, казалось бы, необратимыми изменениями кардиомиоцитов в начале эксперимента и полным последующим восстановлением их ультраструктуры возникала при повреждении миокарда интенсивными физическими нагрузками.

Анализ данных литературы свидетельствует о наличии противоречий в результатах исследований функционального состояния сердца у больных с хронической алкогольной интоксикацией. Это связано с использованием различных по информативности методов исследования, обследованием пациентов разного возраста с разными периодами алкоголизации (абстиненция, активная противоалкогольная терапия или запой).

Для алкогольной кардиопатии характерно постепенное прогрессирование состояния от нейроциркуляторной дистонии до застойной СН (Л. А. Жукова и И. Л. Попова, 1983). И. Л. Попова и соавт. (1978) выделяли два периода: ранний, характеризующийся тахикардией, нарушениями ритма и кардиомегалией, и поздний — с признаками симптоматической СН.

Известна электрическая нестабильность сердца, которая характерна для алкогольных кардиомиопатий. Термин “воскресное сердце” отражает более частое возникновение нарушений ритма в связи с алкогольным эксцессом (Р. О. Ettinger и соавт., 1978). Однако именно этот феномен указывает на то, что “острое и хроническое поражение миокарда этанолом чем-то отличаются” (J. Fernandez-Sola и соавт., 1999).

Согласно существующим представлениям, изменения миокарда при хронической алкогольной интоксикации заключаются в постепенном увеличении размеров полостей сердца с компенсаторной гипертрофией его стенок, в большинстве случаев недостаточной для купирования избыточного систолического миокардиального стресса (А. Askanas и соавт., 1980). Однако сведения о сроках развития ГЛЖ и его дилатации в литературе противоречивы. Так, согласно результатам исследований А. D. Askanas и соавт. (1980), Т. Koide и соавт. (1981), для алкогольного поражения сердца в поздних стадиях алкоголизма при симптоматической СН характерным считается увеличение общей массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ),

толщины его стенок, систолического и диастолического объемов наряду со снижением сократимости ЛЖ. Ф. Д. Березовский и соавт. (1985) показали, что ГЛЖ выявляется уже на ранних стадиях алкоголизма при доклинической кардиопатии. Согласно результатам исследований И. Ю. Захарова и И. Н. Жукова (1989), уже у больных с хроническим алкоголизмом I и II стадии имеют место асимметричная гипертрофия и дилатация ЛЖ с увеличением его полости в систолу на 42% и диастолу на 29%, снижение ФВ на 37% и нарушение регионарной сократимости миокарда. Аналогичные данные получены В. Г. Ананченко и соавт. (1986), выявившими изолированный гипокинез в области МЖП, который одинаково часто встречается у пациентов с дилатацией ЛЖ и без таковой. По их мнению, дилатация ЛЖ и снижение сократительной способности его миокарда присоединяются к сформировавшейся ГЛЖ позже и приводят к развитию СН.

Однако в работах А. С. Сметнева и соавт. (1989), Ю. С. Соболя и соавт. (1989) доказывается, что у больных с хронической алкогольной интоксикацией дилатация ЛЖ опережает его гипертрофию.

А. А. Польшковский (1997) показал различия в нарушениях параметров насосной функции и диастолического наполнения ЛЖ в зависимости от формы употребления алкоголя, а также в периоде выхода из абстинентного синдрома. Согласно полученным им данным, при периодическом злоупотреблении алкоголем отмечается искажение соотношения пиковых скоростей раннего и предсердного наполнения ЛЖ, увеличение IVRT, что сопровождается нормальными параметрами насосной функции ЛЖ при отсутствии его дилатации. У больных, употребляющих алкоголь постоянно, нарушения диастолической функции ЛЖ более значимы. Максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (PVE) у них была повышена, предсердного (PVA) — снижена, величина соотношения этих скоростей (E/A) значительно превышала норму, IVRT близко к нормальному (рестриктивный тип диастолического наполнения ЛЖ). У пациентов этой группы наблюдалось снижение параметров насосной функции ЛЖ: снижение ФВ при минутном объеме сердца (МОС), несколько превышающем норму за счет более высокой ЧСС.

Л. А. Жукова и Н. Л. Попова (1983) отметили постепенное развитие нарушений центральной гемодинамики у больных хроническим алкоголизмом: от гиперкинетических в начальных стадиях, до гипокинетических — в стадии выраженных клинических проявлений. Эти же авторы впервые в отечественной литературе описали изменения диастолического наполнения как ЛЖ, так и правого желудочка (ПЖ). Согласно результатам проведенных ими исследований, для этой категории пациентов характерно удлинение фазы изометрического расслабления обоих желудочков.

Диастолические нарушения ЛЖ они объясняли уменьшением скорости расслабления склеротически измененной и гипертрофированной его мышцы, а диастолическую дисфункцию ПЖ связывали с увеличением его постнагрузки вследствие повышения давления в легочной артерии.

Особенностью структурно-функциональных изменений сердца у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией, по мнению А. П. Савченко и соавт. (1986), является поражение обоих его желудочков даже при отсутствии симптомов СН. А. С. Сметнева и соавт. (1989) при проведении вентрикулографии у больных хроническим алкоголизмом выявили снижение ФВ, УО и увеличение конечно-систолического объема (КСО) и конечно-диастолического давления (КДД) обоих желудочков.

Ю. С. Соболев и соавт. (1989) также отмечали дилатацию обоих желудочков у больных с алкогольной кардиопатией. Согласно данным контрастной вентрикулографии, в большей степени дилатации подвергается ПЖ, что, по мнению исследователей, связано с более выраженным патогенным влиянием этанола на меньший по массе ПЖ. Эти авторы на основе результатов двухмерной эхокардиографии у больных хроническим алкоголизмом выявили, что изменения ПЖ в виде его дилатации и снижения ФВ возникают раньше, чем ЛЖ, и усугубляются по мере снижения его насосной функции. Они выявили также уменьшение согласованности функционирования левых и правых отделов сердца. Результаты исследований D. Pavan и соавт. (1987) свидетельствуют о том, что при отказе от злоупотребления алкоголем возможно обратное развитие таких изменений.

На основании доплерэхокардиографического исследования и катетеризации полостей сердца на преобладание степени нарушений функции ПЖ над ЛЖ у больных хроническим алкоголизмом указывали Т. А. Батырлаев и соавт. (1989). Они отметили уменьшение ФВ, ударного индекса (УИ), увеличение ЧСС и КДД в обоих желудочках сердца у этого контингента больных. Согласно полученным ими данным, нарушения диастолического наполнения, характеризующиеся уменьшением длительности диастолы, увеличением вклада систолы предсердий (АФФ), искажением соотношения Е/А были характерны для обоих желудочков, но выражены в большей степени в правом.

Асимметричность поражения ЛЖ и ПЖ отмечали также А. С. Сметнев и соавт. (1988), обследовавшие группу сравнительно молодых (средний возраст 35,4 года) больных хроническим алкоголизмом без клинических признаков СН и гипертрофии сердца. На основании рентгенкардиографии, левой и правой вентрикулографии у этого контингента также были выявлены снижение ФВ и дилатация желудочков, более выраженные

в ПЖ. Авторы обнаружили снижение систолического давления в легочной артерии и повышение среднего давления в правом предсердии (ПП) и КДД в ПЖ, указали на возможность поражения ПЖ у этих пациентов в первую очередь за счет сопутствующих неспецифических заболеваний легких.

У части больных с хронической алкогольной интоксикацией развиваются морфо-функциональные изменения миокарда, аналогичные таковым при ДКМП (И. Ю. Захаров и И. Н. Жуков, 1989). Считая ДКМП и алкогольную кардиомиопатию различными поражениями миокарда, в этом обзоре мы не будем подробно останавливаться на вопросах собственно ДКМП. Однако необходимо отметить, именно асимметрия поражения миокарда с преобладанием дисфункции ПЖ над дисфункцией ЛЖ может быть дифференциально-диагностическим критерием алкогольной кардиомиопатии. Такой вывод сделали А. П. Савченко и соавт. (1986) на основании обследования 25 больных ДКМП и 32-х — алкогольной кардиомиопатией при помощи вентрикулографии. Они выявили у больных ДКМП значительное увеличение КДО и КСО ЛЖ со снижением его ФВ. При алкогольной кардиомиопатии они не обнаружили достоверного увеличения КДО, но увеличение КСО приводило к снижению ФВ ЛЖ и этой категории пациентов. В то же время, при алкогольной кардиомиопатии увеличение КДО, КСО ПЖ и снижение ФВ ПЖ были более выраженными, чем у больных ДКМП.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что для больных с хронической алкогольной интоксикацией характерна кардиомиопатия с асимметричным поражением сердца и преобладанием дисфункции ПЖ над дисфункцией ЛЖ. Причины такого феномена связывают с более выраженным токсическим влиянием этанола на меньший по массе ПЖ или с сопутствующими хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Однако и при этой кардиомиопатии, гемодинамика ПЖ при которой изучена лучше, чем при других поражениях миокарда, остается ряд невыясненных вопросов.

1.1.3. Структурно-функциональные изменения сердца у больных острым миокардитом

В группе некоронарогенных заболеваний одно из первых мест по числу нерешенных вопросов диагностики и лечения занимает неревматический миокардит (НМ) и, как его следствие, миокардитический кардиосклероз (Е.Г. Несукай и М.Г. Ильяш, 1994). Оценка частоты встречаемости НМ затруднена в связи с часто латентным и субклиническим течением,

различиями в трактовке патоморфологических изменений миокарда. По данным различных авторов, частота встречаемости НМ по данным посмертных исследований больных, умерших от инфекционных заболеваний или заболеваний сердечно-сосудистой системы, колеблется в пределах 4–10% случаев. Учитывая большое количество бессимптомных форм миокардита, можно предположить, что истинная распространенность этого заболевания выше (Е. Н. Амосова, 2000). Еще менее изучены отдаленные исходы НМ (К. А. Вагма, 1990).

Выраженность клинических проявлений НМ, эффективность проводимой терапии в значительной мере зависят от степени нарушений внутрисердечной гемодинамики. В. М. Коваленко и соавт. (2000) в качестве прогностически значимых факторов течения заболевания выделяли снижение сократительной способности ЛЖ, наличие признаков легочной гипертензии, нарушений сердечного ритма, изменение размеров камер сердца, так как они могут приводить к дальнейшему прогрессированию дилатации полостей и развитию СН.

Е. Н. Амосова и соавт. (1999) показали, что для больных НМ характерен бивентрикулярный тип нарушения систолической функции сердца в сочетании с выраженными изменениями диастолического наполнения ЛЖ, обусловленными нарушениями процесса изоволюмического расслабления, уменьшением объемной податливости его камеры и увеличением вклада систолы предсердия в диастолическое наполнение ЛЖ.

Изменения структурно-функционального состояния сердца по данным доплерэхокардиографического исследования отмечали также Э. Ф. Майсте и соавт. (1990), В. М. Коваленко и соавт. (2000). В исследованиях, проведенных этими авторами, показано, что у большинства больных НМ имеет место систолическая дисфункция ЛЖ без существенной дилатации его полости, нарушения сегментарной сократимости, что подчас вызывает трудности при дифференциальной диагностике с ИБС. Нарушения диастолического наполнения ЛЖ у больных НМ состоят в уменьшении или увеличении соотношения Е/А и увеличении IVRT. В случае развития у больного НМ клинически выраженной застойной СН при эхокардиографическом исследовании определяется значительное снижение ФВ ЛЖ, дилатация полостей желудочков, больше ЛЖ. Эти изменения могут сохраняться и прогрессировать после исчезновения воспалительной инфильтрации в миокарде. В ранних стадиях заболевания толщина стенок ЛЖ часто умеренно увеличена за счет отека.

По данным F. Camerini и соавт. (1991), F. Torres и соавт. (1996) величина ФВ ЛЖ при НМ является предиктором развития СН. Согласно полученным ими данным, для больных с тяжелым течением заболевания ха-

рактрно снижение ФВ менее 40%. Однако, если величина этого показателя в начале заболевания составляла менее 30%, то в дальнейшем, независимо от лечения, его увеличения и нормализации не отмечалось.

При исследовании систолической и диастолической функции ЛЖ и ПЖ у 36 больных НМ при помощи радионуклидной вентрикулографии М. Г. Ильяш и Н. П. Строганова (1992) выявили снижение ФВ обоих желудочков сердца, скоростных показателей изгнания, тенденцию к увеличению их КСО и КДО. Частота выявления и выраженность этих изменений были в 1,5–2 раза выше в ЛЖ. Практически аналогичные данные получены еще в 1986 году по данным исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы 91 пациента с НМ при помощи поликардиографии и реографии О. З. Захарченко (1986). Н. В. Бедяева и соавт. (1984) выявили наличие фазового синдрома гиподинамии у 71,4% больных НМ и 35% больных миокардитическим кардиосклерозом.

В. М. Коваленко и соавт. (2000) показали, что наиболее выраженные нарушения внутрисердечной гемодинамики диагностируются у больных НМ, осложненным СН выше IIА ст. В этом случае, как правило, выявляются значительное расширение левого предсердия (ЛП), увеличение объема ЛЖ и снижение его ФВ. Увеличение объема ЛЖ сопровождалось прогрессирующим увеличением как систолического, так и диастолического индекса сферичности. Согласно мнению исследователей, начальная дилатация полости ЛЖ отражает адаптивное первичное ремоделирование ЛЖ и является ранним (в ответ на воспалительное повреждение миокарда) компенсаторным механизмом, направленным на поддержание нормального УО за счет увеличения КДО. Однако дальнейший процесс сферификации полости ЛЖ может вести к прогрессированию СН. По данным доплерэхокардиографического исследования, проведенного этими авторами, нарушения диастолического наполнения ЛЖ у больных НМ характеризовались медленным снижением предсердно-желудочкового градиента давления на фоне дилатации камеры ЛЖ, увеличением вклада в желудочковое наполнение предсердной систолы.

Согласно результатам исследований, проведенных D. Zivkov-Saponja и соавт. (1999), изменения диастолического наполнения ЛЖ характерны только для больных с активным миокардитом с фиброзом или без такового по данным биопсии миокарда.

Особое внимание исследователей привлекает изучение исходов НМ. Данные, полученные Л. А. Котляровой и соавт. (1987) при эхокардиографическом исследовании, свидетельствуют о том, что у 4–30% пациентов, перенесших НМ, сохраняются постоянные патологические изменения. Проспективное наблюдение за такими больными, проведенное Н. В. Шебеко и соавт. (1988), показало, что у большинства из них (64,6%) заболева-

ние заканчивается выздоровлением, а в 14,3% случаев на протяжении 4–8 лет сохраняются умеренные кардиалгии и сердцебиение без объективных признаков поражения сердца. Наличие, наряду с клиническими проявлениями электрокардиографических признаков поражения миокарда (АВ блокады, экстрасистолии, нарушений внутрижелудочковой проводимости, депрессии сегмента ST и отрицательных зубцов T) у 21,1% пациентов свидетельствовало о формировании миокардитического кардиосклероза.

V. G. Flogya и соавт. (1999) изучали особенности ремоделирования ЛЖ по данным вентрикулографии у больных ДКМП, миокардитическим кардиосклерозом и алкогольной кардиомиопатией. Они показали, что для пациентов с различными кардиомиопатиями характерен единый механизм ремоделирования, без каких-либо особенностей в зависимости от причины, вызвавшей повреждение миокарда. Y. Kanzaki и соавт. (2001) считают, что в основе ДКМП лежит хронический воспалительный процесс миокарда. Основанием для этого вывода послужило обнаружение воспалительной инфильтрации в ткани миокарда, полученной при частичной ЛЖ-эктомии.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что для больных НМ характерна кардиопатия с поражением обоих желудочков сердца и преобладанием дисфункции ЛЖ над дисфункцией ПЖ. Изменения структурно-функционального состояния миокарда отмечаются во время заболевания, а у части пациентов сохраняются в последующем, вероятно, обуславливая постмиокардитическое ремоделирование ЛЖ, являющееся основой для формирования и прогрессирования СН.

1.2. Роль нарушений внутрисердечной гемодинамики в формировании сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца

1.2.1. Роль раннего и позднего ремоделирования левого желудочка сердца в формировании сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом

В последние десятилетия имело место снижение госпитальной летальности при ИМ с 19,3% в 1985 году до 13,9% в 1996 году, что в первую очередь обусловлено применением новых методов его лечения (Л. Н. Бабий, 2000). Однако при этом наблюдался парадоксальный, на первый взгляд, рост заболеваемости и летальности от застойной СН (С. Р. Гиляревский, 2000; J. McMurray и T. McDonagh, 1993; J. B. O'Connell 1994; W. T. Abraham и M. R. Bristow, 1997; M. R. Cowie и A. Mosterd, 1997). Л. Н. Бабий (2000) показал, что симптоматичная СН развивается на протяжении двух

лет у 16,3% больных, перенесших ИМ, а при повторном инфаркте частота этого синдрома достигает 42,1%.

Нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ в раннем периоде ИМ отражают его начальное ремоделирование (W. Grossman и соавт., 1993; P. Gaudron и соавт., 1993), которое включает в себя изменения геометрических характеристик с дилатацией полости, прогрессирующее увеличение массы и изменения структуры миокарда (M. Pfeffer и соавт., 1992; G. A. Lamas и соавт., 1993; C. Johnston и соавт., 1994; P. Chareonthaitawee и соавт., 1995; H. M. Krumholz и соавт., 1995). Ранее ремоделирование ЛЖ при ИМ имеет место уже в первые 24 часа заболевания. При этом дилатация ЛЖ имеет компенсаторный и преходящий характер, направлена на обеспечение поддержания систолического выброса (Ю. И. Беленков, 1994; В. Г. Флоря и соавт., 1997; Е. Н. Амосова и соавт., 1999; Г. В. Мясников, 1999; P. Gaudron и соавт., 1993; W. Grossman и соавт., 1993; P. Chareonthaitawee и соавт., 1995). Однако, примерно у 20% больных ИМ дилатация ЛЖ прогрессирует, способствуя развитию глобальной дисфункции ЛЖ в постинфарктном периоде (Г. В. Мясников, 1999; G. Ertl и соавт., 1993; P. Gaudron и соавт., 1993; V. Grabauskienė и соавт., 1993; R. Jonkaitene, 1997). Синдром прогрессирующей дилатации ЛЖ в настоящее время достаточно обоснован экспериментально и клинически (J. Menta и соавт., 1978; J. M. Pfeffer и соавт., 1988, 1990).

Согласно данным исследований, проведенных Н. П. Никитиным и соавт. (1999), процесс ремоделирования ЛЖ в периоде рубцевания ИМ может носить как адаптивный, так и дезадаптивный характер. При дезадаптивном ремоделировании наблюдается неблагоприятная динамика возрастания миокардиального стресса, несмотря на увеличение массы миокарда, что обеспечивает необходимость дальнейшего дезадаптивного ремоделирования ЛЖ. Авторы не выявили предикторы этого синдрома в начальном периоде ИМ, однако отметили тенденцию к более частому его развитию после ИМ в области передней стенки ЛЖ.

Данные литературы относительно состояния систолической функции у больных ИМ, а также влияния ее параметров на течение постинфарктного периода противоречивы. Так, согласно данным И. Е. Михайловой и соавт. (1996), прогнозирование СН в постинфарктном периоде возможно уже в первые семь суток заболевания по степени снижения УИ и увеличения КДО и КСО. Аналогичные данные получены R. G. Kay и соавт. (1986), G. Ertl и соавт. (1993). Результаты исследований Г. В. Мясникова и соавт. (1998, 1999) свидетельствуют о возможности прогнозирования развития симптоматичной СН через год после перенесенного ИМ по величине УИ в первые сутки заболевания. Согласно результатам проведен-

ных этими авторами исследований, развитие синдрома прогрессирующей дилатации ЛЖ и ассоциированной с ним СН можно ожидать при снижении УИ в первые сутки ИМ менее 27 мл/м² с предсказующей ценностью 96%. Однако R. Mino и соавт. (1993) при эхокардиографическом обследовании таких больных не выявили критериев, позволивших бы прогнозировать развитие СН.

Факт неблагоприятного прогноза прогрессирующей дилатации и дезадаптивного ремоделирования ЛЖ после ИМ был подтвержден результатами Фремингемского исследования (W. V. Kannel, 1989). Причины такого дезадаптивного ремоделирования не ясны. Считают, что оно может быть связано с избыточной активацией различных нейрогуморальных систем (A. Sigurdsson и соавт., 1999), которая развивается в первую очередь у больных с нарушениями сократительной способности миокарда ЛЖ.

Диастолическая дисфункция также играет важную роль в ремоделировании ЛЖ у больных ИМ и формировании и прогрессировании СН в постинфарктном периоде (Г. З. Кударберджиева и соавт., 1994; M. Penco и соавт., 1993; P. Chareonthaitawee и соавт., 1995). Данные литературы свидетельствуют о том, что возможными причинами нарушений диастолического наполнения ЛЖ у больных ИМ могут быть увеличение давления в ЛП, неподвижность камеры ЛЖ (Т. Aoyagi и соавт., 1993).

М. Galderisi и соавт. (1995) отмечали, что у пациентов с ИМ имеет место только изменение IVRT. Согласно данным, полученным Q. Popovic и соавт. (1996), величина IVRT ЛЖ у больных ИМ зависит от обширности поражения миокарда.

Согласно результатам исследований Г. В. Мясникова (1999) в первые сутки ИМ у 60% больных регистрируются изменения диастолического наполнения ЛЖ, обусловленные нарушениями процессов его активной релаксации (гипертрофический тип). Псевдонормальный и рестриктивный типы в этот период диагностируются значительно реже (соответственно в 36,7% и 3,3% случаев). К десятым суткам заболевания частота рестриктивного типа увеличивается до 21,1% случаев, а гипертрофического — снижается до 43,3%. Согласно мнению М. С. Кушаковского (1997), нарушения диастолического расслабления ЛЖ у больных ИМ оказывают влияние на формирование СН и приводят к компенсаторному увеличению левопредсердной систолы.

Результаты исследований А. Temesvari и S. Kaare (1996) свидетельствуют о том, что, между состояниями систолической и диастолической функций ЛЖ у больных ИМ существует взаимосвязь: ухудшение диастоличес-

кой функции ЛЖ во всех случаях сопровождалось ухудшением его систолической функции. На связь систолической и диастолической дисфункций ЛЖ у больных ИМ указывали также W. Hayashida и соавт. (1993); T. Sumimoto и соавт. (1997); F. Yuasa и соавт. (1997).

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает изучение функционального состояния ПЖ у больных ИМ. Состояние диастолической функции ПЖ в определенной степени зависит от диастолической функции ЛЖ, что обусловлено наличием общей перегородки, перикарда и кровоснабжения (С. F. Clupe и соавт., 1989; W. P. Santamore и соавт., 1998). Оба желудочка сердца, анатомически объединенные общей системой кровоснабжения, фиброзно-мышечным аппаратом, общей перегородкой, перикардом и внутригрудным давлением, находятся в механическом и функциональном взаимодействии (Фролов и соавт., 1992; W. A. Zoghbi и соавт., 1990, W. P. Santamore и соавт., 1998). Однако в настоящее время остается практически неизученным состояние диастолического наполнения ПЖ у больных ИМ с зубцом Q, при котором возникают острые условия для изменения его исходного состояния (острая левожелудочковая недостаточность, изменения в области перегородки).

По мнению Chinomiea и соавт. (1998) изменения диастолической функции ПЖ зависят от места окклюзии коронарных артерий и выражены в большей степени при повреждении проксимальной правой коронарной артерии. Результаты этих исследований показали, что на состояние функции ПП меньшее влияние оказывало увеличение постнагрузки.

Изменения параметров функционального состояния ЛЖ и ПЖ у больных постинфарктным кардиосклерозом изучены также недостаточно. Известно, что при позднем ремоделировании в процесс вовлекается также и непораженный миокард. Появление и прогрессирование СН в этом случае ассоциируется с изменениями не только размеров, но и формы ЛЖ (С. A. Lamas и соавт., 1989). Согласно данным J. Sanchis и соавт. (1997), выраженность дилатации ЛЖ у больных постинфарктным кардиосклерозом зависит от протяженности зоны регионарной дисфункции миокарда, выраженности коллатерального кровообращения в сердечной мышце, и, в меньшей мере, от степени окклюзии в артерии образования ИМ. Изменения геометрии ЛЖ с увеличением КДО и КСО у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом отмечали также E. И. Жаров и соавт. (1996), T. W. Koh и соавт. (1994), P. Chareonthaitawee и соавт. (1995), M. A. Konstam и соавт. (1995), M. Galderisi и соавт. (1995), S. Aakhus и соавт. (1996), G. Pizzetti и соавт. (1996).

И. К. Следзевская и соавт. (1998) считают, что ГЛЖ у больных постинфарктным кардиосклерозом является компенсаторной, направленной на поддержание гемодинамических показателей производительности сердца.

Эти исследователи выявили зависимость сократимости миокарда ЛЖ и параметров насосной функции ЛЖ от выраженности дилатации ЛЖ.

S. Genth и соавт. (1993), Е. И. Жаров и С. В. Зиц (1996) описали диастолическую дисфункцию ЛЖ у больных постинфарктным кардиосклерозом со снижением величины соотношения Е/А.

Результаты исследований, проведенных В. А. Азизовым и Р. Р. Джамилевым (1998) свидетельствуют о том, что тяжесть СН у больных постинфарктным кардиосклерозом зависит от площади асинергии ЛЖ. По мнению И. Е. Михайловой и соавт. (1996), наиболее информативными критериями прогноза СН в постинфарктном периоде являются УИ, КДО и КСО ЛЖ в остром периоде ИМ.

Позднее постинфарктное ремоделирование касается в основном оставшегося непораженного миокарда. В ранние сроки после ИМ имеет место деформация полости ЛЖ вследствие ее сжатия в зоне перехода от рубца к оставшемуся миокарду из-за чрезмерно высокого миокардиального стресса в этой области (В. Г. Флоря, 1997). На поздних стадиях ремоделирования происходит сглаживание переходной зоны от рубца к оставшемуся миокарду, что проявляется поздней сферификацией ЛЖ и приводит к позднему его расширению (G. F. Mitchel и соавт., 1995). Прогрессирующие изменения конфигурации ЛЖ оказывают влияние на его диастолическое наполнение, которое становится зависимым от растяжимости и активного расслабления мышцы (В. И. Капелько, 1992; О. И. Жаринов и Л. Н. Антоненко, 1995)

В литературе имеются лишь единичные сообщения относительно состояния ПЖ у больных постинфарктным кардиосклерозом. Исследования, проведенные Р. Р. Комаровским и соавт. (1999) показали, что характер дисфункции ПЖ у больных ИМ зависит от локализации и объема некротического очага, толщины стенок желудочков, выраженности нарушений диастолического наполнения ЛЖ и сократительной активности его миокарда.

1.3. Сердечная недостаточность при хронических формах ишемической болезни сердца

1.3.1. Структурно-функциональные изменения сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью

Л. Г. Воронков (1999) среди причин, определяющих запуск механизмов прогрессирования СН, выделяет неадекватные гемодинамические условия функционирования сердца, недостаточную для поддержания насосной функции массу нормально функционирующих кардиомиоцитов, гибель последних вследствие перенесенного ИМ, токсического или ауто-

иммунного поражения, персистирующую дисфункцию в покое (гибернацию) миокарда.

Дисфункцию ЛЖ у больных ИБС связывают с необратимыми изменениями в миокарде и, в первую очередь, с некрозом, постишемической дисфункцией или “оглушенностью” миокарда (E. Marban и соавт., 1991; R. Bolli и соавт., 1993; S. H. Rahimtoola и соавт., 1995), его гибернацией вследствие гипоперфузии (J. J. Ross и соавт., 1991; Di Carli и соавт., 1995) и апоптозом (E. D. Schwarz и соавт., 1996; A. Elsasser и соавт., 1997; G. Olivetti и соавт., 1997).

Роль отдельных звеньев системы кровообращения в патогенезе ее декомпенсации до сих пор остается предметом дискуссии многих исследователей (Ю. Н. Мареев, 1991; А. А. Ачилов, 1994; Л. Г. Воронков, 1999; Р. А. Pool-Wilson, 1988; Н. Drexler, 1992; V. G. Florya, 1992).

Традиционно развитие СН рассматривается как комплекс функциональных расстройств, связанных с нарушениями насосной функции ЛЖ. Дилатация полости является ранним ответом ЛЖ на повреждающее воздействие и способствует сохранению нормального УО за счет увеличения КДО. Еще недавно снижение ФВ ЛЖ связывали, в первую очередь, со снижением сократительной активности кардиомиоцитов. В настоящее время внимание большинства исследователей привлекает гемодинамическая теория возникновения СН, согласно которой основой прогрессирования этого синдрома является ремоделирование ЛЖ, а не снижение сократительной активности его миокарда (O. Cohn и соавт., 1995). Разрабатывается концепция, основанная на роли ремоделирования сердца в патогенезе СН. При этом снижение ФВ рассматривается как следствие увеличения объема его камер. “Возможно, что ремоделирование сердца, а не его сократительная дисфункция, является ключом к характеристике выраженности снижения ФВ” (В. Г. Флоря и соавт., 1997).

У больных с первичными поражениями миокарда ремоделирование ЛЖ является следствием длительного увеличения миокардиального стресса с изменением формы ЛЖ от эллипсоидной к сферической и прогрессирующим несоответствием ГЛЖ степени дилатации его полости (В. Г. Флоря и соавт., 1997).

Наиболее подробно ремоделирование ЛЖ изучено при ИБС, протекающей с сопутствующей АГ. По данным А. В. Грачева и соавт. (2000), ремоделирование ЛЖ в этом случае включает изменения ММЛЖ, геометрии его полости и стенок, увеличение систолического и диастолического миокардиального стресса, развитие нарушений активной диастолической релаксации миокарда и диастолического наполнения ЛЖ с объемной перегрузкой ЛП.

P. Verdecchia и соавт. (1994) выделяли следующие варианты ремоделирования ЛЖ у больных с АГ:

- 1) нормальная геометрия ЛЖ (относительная толщина МЖП (отМЖП) и ЗСЛЖ (отЗСЛЖ) менее 0,45);
- 2) изолированная гипертрофия МЖП (отМЖП более 0,45 и отЗСЛЖ менее 0,45);
- 3) изолированная гипертрофия ЗСЛЖ (отМЖП менее 0,45 и отЗСЛЖ более 0,45);
- 4) концентрическое ремоделирование ЛЖ (отМЖП и отЗСЛЖ более 0,45).

По данным A. Ganau и соавт. (1997), нормальная геометрия ЛЖ встречается у 52% больных с АГ, концентрическое ремоделирование ЛЖ — у 13%, а изолированные варианты гипертрофии — у 35% больных. На частое развитие концентрической ГЛЖ у этой категории больных указывали еще W. Grossman и соавт. (1975), R. V. Devereux и N. Reichec (1997). Они считали, что толщина стенки ЛЖ увеличивается пропорционально уровню АД для поддержания миокардиального стресса.

Согласно данным, полученным О. О. Черепковым (2000) при магнито-резонансной томографии, у больных ГБ по мере роста выраженности АГ наблюдается гипертрофия ПЖ, масса миокарда которого прогрессивно увеличивается, в то время как дилатация полости ПЖ отмечается уже при незначительном повышении АД.

Результаты исследований А. В. Грачева и соавт. (2000) показали, что наиболее неблагоприятными вариантами ремоделирования ЛЖ являются концентрическая ГЛЖ или изолированная гипертрофия МЖП, так как в этих случаях развиваются тяжелые нарушения параметров диастолической дисфункции, увеличение систолического и диастолического миокардиального стресса, перегрузка ЛП и гипертрофия стенок ПЖ. Результаты исследований D. Levy и соавт. (1990), G. A. Mensah и соавт. (1993) свидетельствуют о том, что увеличение массы миокарда является прогностическим признаком увеличения сердечно-сосудистого риска, более значимым, чем уровень АД. Согласно данным Фремингемского исследования, сердечно-сосудистый риск повышается у пациентов с концентрической ГЛЖ (H. M. Krumholz и соавт., 1987).

Согласно теории адаптивного ремоделирования ЛЖ, в начале повреждающего воздействия отмечается увеличение ММЛЖ, сопровождающееся утолщением его стенок и перегрузкой давлением, что способствует нормализации увеличенного миокардиального стресса (A. Saran и соавт., 1990; M. A. Rossi и соавт., 1991). Будучи первоначально компенсаторным, процесс прогрессирования ГЛЖ и его дилатации имеет ряд негативных последствий,

ведущих к срыву компенсации, развитию склероза и гибели клеток (А. Katz, 1995).

В. Г. Флоря (1997) считал, что ремоделирование сердца предшествует клиническим проявлениям СН и сопровождает их. Оно может усугубить систолическую и диастолическую дисфункцию желудочка. На определенном этапе “синдром ремоделированного сердца” (“структурная кардиомиопатия”) отводит на второй план этиологию повреждающего механизма и определяет качество жизни и прогноз болезни.

В типичном случае СН, обусловленная систолической дисфункцией ЛЖ, характеризуется уменьшением ФВ менее 45%, дилатацией ЛЖ с увеличением его КДР более 5,5 см и дилатацией ЛП более 4,0 см (Б. А. Сидоренко, 1995). В то же время считается, что снижение ФВ иногда удается выявить задолго до появления клинических симптомов и признаков левожелудочковой СН (Е. Braunwald, 1988, 1992; К. Chatterjee и соавт., 1991; Е. Chesler, 1993).

В середине 1980-х годов появились первые сообщения о том, что типичные клинические симптомы и признаки СН могут наблюдаться у больных с нормальной или почти нормальной ФВ ЛЖ (45–50% и более). Дальнейшие исследования показали, что в основе СН у таких больных лежит диастолическая дисфункция ЛЖ. Своевременная диагностика СН, обусловленной изолированной или преобладающей диастолической дисфункцией ЛЖ, имеет важное клиническое значение, поскольку требует совершенно иных подходов к лечению, нежели систолическая дисфункция (Б. А. Сидоренко, 1995).

Диастолическая дисфункция ЛЖ — это состояние, которое развивается вследствие повышения сопротивления его наполнению и приводит к возникновению симптомов застоя из-за неадекватного смещения кривой зависимости диастолического давления и объема (О. И. Жаринов, 1997). Иными словами, диастолическую дисфункцию ЛЖ можно определить как его неспособность принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного повышения давления в ЛП (J. N. Cohn 1990; W. Grossman, 1991).

По данным различных авторов, нормальная или почти нормальная ФВ ЛЖ обнаруживается у 30–40% больных с СН. (А. Dougherty и соавт., 1984; R. Saufeg и соавт., 1985; К. Kessler, 1988; J. F. Sefaro и соавт., 1992; Е. Vuson и соавт., 1995). В большинстве случаев диастолическая дисфункция сочетается с систолической (Б. А. Сидоренко, 1995; М. Н. Алехин и соавт., 1996; J. Fouchard и соавт., 1991; М. Lindroos и соавт., 1995).

Роль нарушений диастолического наполнения ЛЖ в развитии СН при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы не вызывает со-

мнений (В. И. Капелько, 1991, D. Kitzman, 1986), им придается большое значение в патогенезе СН (А. И. Мартынов и С. В. Зиц, 1998).

Одним из признаков диастолической дисфункции является удлинение фазы IVRT и уменьшение соотношения E/A (М. А. Осипов и соавт., 1991, М. Н. Алехин и соавт., 1996). Развитие СН по диастолическому типу связывают с нарушением расслабления миокарда ЛЖ в начале диастолы (В. И. Коледенок и соавт., 1992; Н. Б. Шиллер и соавт., 1993; А. А. Липченко и соавт., 1995; D. L. Brutsaert, 1987, 1989; B. N. Lorrrell, 1987; J. C. Stauffer, 1990; R. O. Bonow, 1991).

Фактором, вызывающим или усугубляющим нарушения диастолической функции ЛЖ, является ишемия его миокарда (Б. А. Сидоренко, 1995; J. J. Mahmarian, 1990; W. Grossman, 1991). Уменьшение степени ишемии сопровождается ускорением расслабления миокарда и облегчением наполнения ЛЖ (D. L. Brutsaert, 1989; R. O. Bonow, 1991). Нарушения расслабления миокарда могут длительно сохраняться у лиц с “оглушенным” миокардом (M. L. Charlat, 1989), а также у больных ИБС после физической нагрузки (G. Fragasso, 1991). Имеются данные, указывающие на то, что диастолическая дисфункция ЛЖ является самым ранним признаком ишемии миокарда (Г. З. Кудайбердиева и соавт., 1995; M. A. Garcia-Fernandez и соавт., 1995). Отсутствие должной релаксации способствует повышению КДД в ЛЖ (А. Л. Сыркин, 1991). Нарушения расслабления миокарда встречаются у 90% больных ИБС (В. В. Желнов, 1993; К. И. Корытников, 1993).

Возникновение расстройств расслабления миокарда, связанных с ишемией, особенно характерно для больных с гипертрофированным сердцем (J. N. Cohn, 1990; J. D. Carroll, 1991). Изменения расслабления миокарда наблюдаются также у лиц пожилого возраста в связи с гипертрофией и фиброзом миокарда, при миокардитах и гипотиреозе (В. А. Бобров, 1998; S. U. Sys, 1992; C. G. Brilla и соавт., 1993; M. Iriarte и соавт., 1993), АГ (Н. А. Мазур, 1996; В. А. Бобров, 1998; A. Cuocolo, 1990; J. C. Stauffer, 1990). Наиболее часто диастолическая дисфункция ЛЖ встречается у больных с сочетанием ИБС и ГБ, а также при ГЛЖ любого генеза (А. Р. Фукс и соавт., 1995).

Имеются сообщения о тесной связи между возрастом пациентов и показателями трансмитрального кровотока, характеризующими диастолическую функцию ЛЖ (К. И. Корытников, 1995). Другие исследователи такую зависимость отрицают или рассматривают как несущественную (Ф. Т. Агеев, 1994; B. J. Friedman и соавт., 1986; H. Kuecherer, 1988; P. Spirito, 1988). Ф. Т. Агеев (1994) не обнаружил связи параметров диастолической функции с возрастом больных, не обнаружена им также связь параметров диастолической функции с ММЛЖ. Однако по данным

Б. А. Сидоренко (1995), с возрастом отмечается увеличение частоты диастолической дисфункции ЛЖ, что связывают со снижением эластичности стенок желудочка и их активного расслабления вследствие развития миокардиофиброза.

Следствием замедления расслабления миокарда являются нарушение раннего диастолического наполнения ЛЖ и повышение роли предсердий в достижении к концу диастолы необходимого растяжения саркомеров (G. Fragasso, 1991).

Допплерэхокардиографическое исследование во многих случаях позволяет разграничить расстройства расслабления миокарда (ранней диастолы) и жесткости камеры ЛЖ (поздней диастолы). В нарушении расслабления миокарда ведущую роль играют изменения внутрисердечной гемодинамики, ишемия, негомогенность сердечных волокон либо кальциевая перегрузка. Растяжимость сердечной мышцы в большей степени зависит от структуры ткани: наличия гипертрофии, фиброза или дезорганизации клеток (S. E. Warren, 1991). Однако, при интерпретации доплеровского спектра диастолического наполнения желудочков сердца остается много невыясненных вопросов.

Из трех основных типов нарушений диастолического наполнения ЛЖ — гипертрофического, псевдонормального и рестриктивного (R. A. Nishimura, 1994) — последнему в настоящее время исследователи уделяют наибольшее внимание. Это связано с тем, что рестриктивный тип диастолического наполнения ЛЖ связан с худшим прогнозом для больных с СН (G. Y. Xie, 1994). По мнению Н. П. Никитина и А. Л. Аляви (1998), развитие у больных с СН рестриктивного типа диастолической дисфункции свидетельствует о том, что ремоделирование ЛЖ достигло такого этапа, при котором систолическая дисфункция уже не играет основной роли. Обычно рестриктивный тип диастолического наполнения ЛЖ сочетается с более высоким функциональным классом по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (ФК NYHA), снижением толерантности к физической нагрузке и ухудшением качества жизни больных. Получены данные, свидетельствующие о том, что рестриктивный тип диастолической дисфункции ЛЖ является предиктором сердечно-сосудистой смерти или вынужденной трансплантации сердца (B. Pinamonti и соавт., 1993; С. М. Yu и соавт., 1996).

Несмотря на признание патогенетического и клинического значения дисфункции ЛЖ у больных с СН, четких критериев её диагностики не разработано (Ф. Т. Агеев, 1994). Недостаточно учитывается непосредственная связь дисфункции миокарда с функциональным состоянием больных (О. И. Жаринов, 1996).

В процессе возникновения и прогрессирования СН спектр трансмитрального диастолического кровотока претерпевает специфические изменения: начиная с “нормального” типа через “гипертрофический” до типов, свидетельствующих о его декомпенсации. Такая закономерность присуща большей части больных, однако динамика этих типов в процессе прогрессирования СН в настоящее время изучена недостаточно (Ф. Т. Агеев, 1994). Понимание механизмов формирования и прогрессирования дисфункции миокарда у больных СН затруднено в связи с недостаточной изученностью взаимозависимости таких факторов, как растяжимость миокарда ЛЖ и его способность к активному расслаблению, трансмитральный градиент давления, давление в ЛП, ЧСС, возраст, объем ЛЖ и его сократительная способность (Р. Я. Абдуллаев, 1998; Y. Ishida, 1986; M. R. Zile, 1990; C. Y. Choong, 1988; G. L. Freeman, 1987; L. D. Gillam, 1987; P. Spirito, 1988; W. N. Gaasch, 1980; G. L. Raff, 1981).

Исследования Ю. Н. Беленкова (1994) показали, что диастолические показатели позволяют точнее оценить состояние пациентов с СН. Согласно полученным им данным, ФВ ЛЖ не коррелирует с ФК СН, в то время как отношение скоростей E/A наполнения ЛЖ тесным образом с ним связано. Проведенные в последнее время исследования выживаемости больных с СН показали достаточно низкое прогностическое значение такого показателя, как ФВ, в то время как показатели диастолы позволяют давать значительно точную его оценку (Г. В. Мясников, 1999; M. Galoerisi, 1992; T. N. Lee, 1993).

Результаты исследований Н. П. Никитина и соавт. (1998) свидетельствуют о том, что и ФК, и показатели толерантности к физической нагрузке значительно ухудшались у больных с СН в сочетании с рестриктивным типом диастолической дисфункции. Эти параметры функционального статуса больных лучше коррелировали с показателями диастолической функции, чем с показателями систолической функции сердца (Ф. Т. Агеев и В. Ю. Мареев, 1995; S. W. Davies, 1992). По данным Ф. Т. Агеева (1994), наиболее тесная и достоверная связь ФК СН, АД и ЧСС отмечена с величиной соотношения E/A, меньшая, но также достоверная связь с КДО, КСО и ФВ ЛЖ, размером ЛП.

ФК по классификации NYHA многие исследователи рассматривают как слишком субъективный критерий тяжести СН (A. Cohen-Solal, 1994). В то же время, предикторная ценность его не вызывает сомнений. Исследования, посвященные изучению взаимосвязи между ФК NYHA и параметрами диастолической функции ЛЖ, подтвердили, что рестриктивный тип его диастолической дисфункции коррелирует с более тяжелым течением СН и худшим прогнозом (Н. П. Никитин, 1998). Результаты иссле-

дований Н. П. Никитина и соавт. (1998) свидетельствуют о том, что больные с рестриктивным типом наполнения ЛЖ имеют значительно худшие результаты теста с шестиминутной ходьбой, чем больные с нерестриктивными типами. Ю. И. Сиренко и соавт. (1998) показали, что при изолированной диастолической дисфункции ЛЖ, несмотря на высокую ФВ, прогноз такой же, как и при систолической дисфункции.

По мнению разных исследователей, причинами развития рестриктивного типа диастолической дисфункции являются нарушение процесса активного расслабления ЛЖ, повышенная жесткость его камеры (первичное или в результате систолической дисфункции), повышение КДД в ЛЖ и давления в ЛП (G. Y. Xie, 1994; J. D. Thomas, 1994). Нарушения систолической функции могут играть существенную роль в возникновении и становлении диастолической дисфункции, но корреляционный анализ, проведенный этими авторами, отрицает взаимосвязь показателей систолической и диастолической функций ЛЖ при развитии рестриктивного типа диастолического наполнения ЛЖ. Высказываются предположения, что в этом случае решающая роль принадлежит прогрессирующему фиброзу миокарда с замещением функционирующих кардиомиоцитов и параллельным ухудшением систолической функции ЛЖ, а также с развитием более глубокой его диастолической дисфункции, проявляющейся рестриктивным спектром наполнения ЛЖ (A. D. Struthers, 1996).

Есть основания полагать, что диастолическая дисфункция — феномен, общий для обоих желудочков сердца (Н. П. Никитин и соавт., 1994). Однако нарушения диастолической функции ПЖ у больных СН практически не изучались. В литературе последних лет под “дисфункцией миокарда” подразумевается, прежде всего, дисфункция ЛЖ. Информации о состоянии ПЖ при патологии сердца и сосудов значительно меньше, а поражение ПЖ рассматривается, в первую очередь, в связи с повышением постнагрузки вследствие гипертензии в легочной артерии. Именно в этом контексте рассматривается и формирование недостаточности ПЖ при ИБС. При этом сохраняется чисто гемодинамический подход с учетом увеличения преднагрузки на ЛЖ с последующей перегрузкой ПЖ давлением, а затем и объемом, с формированием относительной недостаточности трехстворчатого клапана (Ф. А. Мамедова, 1987; Л. Т. Малая и соавт., 1994; Г. В. Кнышов и Я. А. Бендетт, 1997; Р. Р. Джамилев и В. А. Азизов, 1998; К. Т. Weber и соавт., 1987).

Дисфункция ПЖ лучше всего изучена у больных ИМ и постинфарктным кардиосклерозом. Однако данные о характере и причинах ее развития противоречивы и немногочисленны. Развитие дисфункции ПЖ у больных ИМ ЛЖ объясняют либо сопутствующим инфарктом свободной стенки

ПЖ, либо повышением постнагрузки ПЖ (J. Lopez-Sendon и соавт., 1994; J. Caplin и соавт., 1996; J. A. Goldstein и соавт., 1998). По данным О. И. Жаринова и соавт. (1999), факторами, определяющими изменения трикуспидального кровотока, являются гипертрофия стенки ЛЖ и МЖП. Согласно данным, полученным М. У. Henein и соавт. (1998), состояние диастолического наполнения ПЖ в раннюю фазу диастолы зависит от диастолического наполнения ЛЖ и в меньшей степени от давления в легочной артерии и градиента давления на трикуспидальном клапане.

Остается открытым вопрос и о взаимосвязи дисфункций обоих желудочков (Е. Н. Остроумов и соавт., 1996; О. И. Жаринов и соавт., 2000). Согласно данным W. P. Santamore и соавт. (1998), основными факторами, через которые реализуются межжелудочковые взаимодействия, являются деформация желудочков, происходящая в зависимости от соотношения их объемов, эластические свойства стенок миокарда, выраженность их гипертрофии и дилатации. S. Lik и соавт. (1993) показали, что на состояние диастолической функции и ЛЖ и ПЖ оказывает влияние ишемия МЖП. В межжелудочковых взаимодействиях определенную роль могут играть изменения и направленность экскурсии МЖП, что в первую очередь обусловлено уровнем легочной гипертензии. Существенную роль в реализации функциональных взаимодействий желудочков сердца играет перикардальное ограничение (J. Lanicki и соавт., 1990). В. А. Хомазюк (1998) показала, что дилатация ПЖ у больных с легочной гипертензией приводит к компенсаторной инотропной активации ЛЖ с возрастанием его ФВ.

В. А. Азизов и Р. Р. Джамилев (1998) выявили, что у больных постинфарктным кардиосклерозом имеется диссоциация состояний насосной функции ЛЖ и ПЖ с относительным преобладанием функции ПЖ. Диссоциация наиболее выражена при II ФК, а при IV ФК отмечается выравнивание значений ФВ обоих желудочков при значительном их снижении. Эти авторы показали, что систолическая дисфункция ПЖ развивается уже при II ФК, ЛП — при I ФК NYHA. Согласно полученным ими данным, снижение ФВ ПЖ менее 30% и ФВ ПП менее 40% обуславливает переход в IV ФК.

Согласно данным В. А. Азизова и Р. Р. Джамилова (1998), снижение параметров систолической функции ПЖ начинает проявляться позже, чем ЛЖ, и обычно фиксируется у больных с СН IV ФК. По мнению О. И. Жаринова и соавт. (1999) изменения ЛЖ и ПЖ развиваются одновременно, но дисфункция ПЖ регистрируется позже. М. У. Henein и соавт. (1998) показали наличие различных типов дисфункции ЛЖ и ПЖ у больных с рестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ, который сочетался с гипертрофическим или псевдонормальным типом диастолического наполнения ПЖ.

1.3.2. Медикаментозная коррекция нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью

В настоящем обзоре мы не будем подробно останавливаться на положениях доказательной медицины, базирующихся на результатах специальных многоцентровых исследований и на существующих рекомендациях по лечению СН, в которых применение лекарственных средств рассматриваются с точки зрения оценки их эффективности и безопасности. При этом практически не оценивается спектр их воздействия на состояние внутрисердечной гемодинамики.

С 1995 года во все рекомендации по лечению СН вошла фраза: “Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) показаны всем больным с СН (вне зависимости от этиологии и ФК) и не назначение этих препаратов пациентам с декомпенсированной СН не может считаться оправданным и ведет к повышению риска смерти больных с СН” (В. Ю. Мареев, 2000).

Рядом авторов отмечено улучшение расслабления ЛЖ у больных с СН без АГ при лечении иАПФ (Ю. Н. Беленков, 1994; R. Bonow, 1992). При длительном лечении иАПФ по достижении регрессии ГЛЖ значительно улучшалась динамика наполнения ЛЖ и сокращалось IVRT (А. Б. Гурочкин и соавт., 1994, J. Mayet и соавт., 1993; N. Weldon и соавт., 1994).

Улучшение динамики наполнения ЛЖ у больных с СН и диастолической дисфункцией наблюдалось при лечении иАПФ: каптоприлом, рамиприлом, беназеприлом (Ю. Н. Беленков и соавт., 1996, С. В. Зиц, 1997; V. K. Lepakhin и соавт., 1991). Лечение больных ГБ с диастолической дисфункцией ЛЖ в течение 3 мес. иАПФ квинаприлом сопровождалось нормализацией параметров диастолического наполнения ЛЖ, причем этот эффект не был непосредственно связан с гипотензивным действием препарата (М. Н. Алехин и соавт., 1996).

Благоприятное воздействие иАПФ на диастолическую функцию ЛЖ, по-видимому, отчасти связано с их прямым миокардиальным действием и способностью тормозить активность тканевой РАС (W. Grossman, 1991). Нельзя исключить, что позитивное влияние иАПФ на диастолическую функцию ЛЖ обусловлено не только регрессией гипертрофии миокарда, но и обнаруженным относительно недавно антиишемическим эффектом этой группы препаратов (С. Ю. Марцевич и соавт., 1993; C. Strozzi и соавт., 1987).

В настоящее время доказана способность иАПФ вызывать ре-ремоделирование ЛЖ (B. Danlof и соавт., 1992; H. Pouler и соавт., 1993; M. Konstam и соавт., 1993), снижать жесткость его камеры (K. Weber и соавт., 1991; T. Araki и соавт., 1992) с нормализацией диастолического на-

полнения ЛЖ (Т. Е. Добровольская и соавт., 1994; Ю. Н. Беленков и соавт., 1996). Однако способность препаратов этой группы предотвращать remodelирование ЛЖ рядом авторов оспаривается. Это в первую очередь относится к эналаприлу, при длительном приеме которого сохраняется тенденция к дилатации ЛЖ, что связывают с неспособностью иАПФ осуществлять полный контроль за уровнем альдостерона в плазме крови у больных с СН (В. Ю. Мареев и соавт., 1999; Е. Г. Несукай, 1998; W. Colucci и соавт., 1996).

Предполагалось, что появление новых классов лекарственных средств, действующих на компоненты РАС, в частности, непептидных антагонистов АТ₁-рецепторов позволит устранить недостатки препаратов группы иАПФ. Известно, что лозартан при длительном лечении вызывает обратное развитие Г ЛЖ (Б. А. Сидоренко и соавт., 1996; Л. Г. Воронков и соавт., 1998; Е. Н. Амосова и соавт., 2000).

Последнее десятилетие окончательно решило вопрос о целесообразности включения в комплексную терапию больных СН, в том числе высоких степеней, бета-адреноблокаторов (В. Ю. Мареев и соавт., 1998, 1999, 2000). Препараты этой группы уменьшают ЧСС, улучшают соотношение между потребностью в кислороде и снабжением им сердечной мышцы, оптимизируют активное расслабление миокарда ЛЖ и улучшают его диастолическое наполнение (J. Stauffer, 1990).

Бета-адреноблокаторы, оказывая отрицательное хронотропное действие, увеличивают продолжительность диастолы, что способствует более полному опорожнению ЛП (Б. А. Сидоренко, 1995).

Длительное применение бета-адреноблокаторов, особенно обладающих вазодилатирующими свойствами, может вызывать обратное развитие ГЛЖ у больных с АГ (Ю. Н. Беленков и соавт. 1996; Н. J. Levine, 1988; 1996; R. O. Bonow, 1991; D. Modersen, 1993).

По данным Ю. Н. Беленкова (1994, 1996), метопролол улучшает показатели диастолического наполнения ЛЖ у больных с I-II ФК СН, повышает диастолический резерв при физической нагрузке. Согласно полученным им данным, метопролол вызывает нормализацию структуры наполнения ЛЖ и полностью восстанавливает его диастолический резерв у 79% пациентов с этим синдромом.

Увеличение ФВ, уменьшение КДР и КСР ЛЖ при применении карведилола отмечали М. R. Bristow и соавт. (1994), М. Metra и соавт. (1994), Н. Krum и соавт. (1995), S. L. Olsen и соавт. (1995). Предполагается, что бета-адреноблокаторы повышают ФВ ЛЖ за счет увеличения его сократительной способности, что для буциндолола доказано Ph. Lechat и соавт.

(1997). Однако, В. А. Бобров и соавт. (2001) не выявили влияния трехмесячного курса терапии бисопрололом на КСР и КДР ЛЖ и его ФВ.

Исследование Digitalis Investigation Group (DIG) дало шанс сердечным гликозидам, в связи с теперь уже доказанной безопасностью, принять участие в лечении больных с СН. Однако данные литературы относительно влияния сердечных гликозидов на функциональное состояние сердца, выполненные на современной методической базе, немногочисленны. В настоящее время считается, что позитивное действие сердечного гликозида дигоксина на структуру наполнения и диастолический резерв ЛЖ недоуверенно (Ю. Н. Беленков и соавт., 1996).

Известно, что сердечные гликозиды снижают давление заполнения ЛЖ у больных с симптоматичной СН и тем самым могут способствовать снижению исходно повышенного градиента давления на митральном клапане (E. Erdman и соавт., 1995). На способность препаратов этой группы уменьшать систолический и диастолический стресс миокарда и косвенно улучшать условия расслабления сердечной мышцы указывали M. Cheorghiad и соавт. (1987), что отрицается F. Cucchini и соавт. (1994).

Улучшение расслабления сердечной мышцы является одним из основным свойств антагонистов кальция (M. Iwase, 1987; E. M. Shaffer, 1988; K. Weber и соавт., 1991). Оптимизирующий эффект препаратов этой группы связывают с их способностью нормализовать кальциевый обмен, уменьшать ГЛЖ, оптимизировать активное расслабление миокарда, улучшать параметры диастолического наполнения у больных с СН I и II ФК (M. A. Осипов и соавт., 1991; M. И. Лутай и соавт., 1993; Ю. Н. Беленков, 1994; Б.А. Сидоренко, 1995; P. Deen, J. Pool-Wilson, 1990; W. N. Gaash, 1991; S. Warren и соавт., 1991; R. Vonow и соавт., 1992).

Однако, согласно данным Ю. Н. Беленкова и соавт. (1996), у больных с симптоматичной СН II ФК и выше, назначение дилтиазема приводило к сдвигу параметров диастолического наполнения ЛЖ в сторону рестриктивного типа. Авторы объясняют это дальнейшим ростом и без того повышенного трансмитрального градиента с ускорением потока раннего наполнения, увеличением постнагрузки на ЛП и снижением вклада его в диастолическое наполнение ЛЖ. Они полагают, что оптимизирующее действие антагонистов кальция распространяется только на пациентов с I ФК СН.

Необходимо также отметить, что препараты этой группы, в том числе и снижающие ЧСС, не рекомендованы для лечения СН (В. Ю. Мареев, 2000).

Возможности коррекции нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных с СН не исчерпываются рекомендованными для лечения СН

средствами. Медикаментозное влияние на нарушения диастолической функции сердца тесно связано с решением двух важнейших задач: ближайшей — устранением ишемии и долгосрочной — уменьшением массы миокарда (А. И. Мартынов и соавт., 1998).

С этой точки зрения определенный интерес представляют так называемые “не рекомендованные” или дополнительные средства лечения больных с СН. Данные литературы свидетельствуют о том, что включение препаратов метаболического действия в комплексную терапию резистентных форм СН способствует повышению эффективности проведения кардиотонической терапии сердечными гликозидами, уменьшению риска гликозидной интоксикации и достижению компенсации этого синдрома. При назначении препаратов метаболического действия больным с СН отмечена нормализация окислительно-восстановительных процессов в миокарде (П. Ф. Дудка и И. И. Сахарчук, 1998).

Способность милдроната оказывать нормализующее влияние на диастолическое наполнение ЛЖ доказано в работах А. Р. Сапожникова и соавт. (1998, 1999, 2000). Эти исследователи объясняли положительный эффект милдроната на состояние диастолического наполнения ЛЖ у больных с кардиомиопатией на фоне хронических заболеваний печени не только прямым антиишемическим его действием, но и его способностью устранять спастико-атонический микроциркуляторный синдром с раскрытием микроциркуляторного русла.

Есть также сведения о способности милдроната вызывать дилатацию венечных артерий сердца (В. И. Савчук и соавт., 1991).

Результаты исследований, проведенных Р. С. Карповым и соавт. (2000), свидетельствуют о хорошем клиническом эффекте милдроната при лечении больных с СН II ФК на фоне ИБС. Курсовой прием препарата, по их данным, способствовал увеличению сократительной активности миокарда и оптимизации параметров насосной функции ЛЖ.

Таким образом, учитывая возрастающее количество больных с СН, несмотря на разработку новых методов диагностики и лечения, не вызывает сомнения актуальность дальнейшего изучения патогенеза этого синдрома, роли отдельных звеньев в его формировании (в частности, роли ремоделирования ЛЖ и периферических сосудов). По-прежнему актуальными являются поиск новых подходов к лечению СН, дальнейшее изучение механизмов воздействия уже утвердившихся препаратов, разработка более четких, патогенетически обоснованных показаний для их применения.

1.4. Роль вегетативной нервной системы в формировании сердечной недостаточности

Одним из важных компенсаторных механизмов, обеспечивающих адекватную потребностям организма гемодинамику, наряду с развитием гипертрофии миокарда и законом Франка—Старлинга, является положительное инотропное воздействие на сердце симпатoadреналовой системы. А. Guyton еще в 1969 году показал, что среднеинтенсивное раздражение симпатической нервной системы (СНС) способствует повышению МОС примерно на 25%, а максимальное — на 60–70%. В поврежденном миокарде положительный инотропный эффект катехоламинов может способствовать увеличению сердечного выброса.

Согласно литературным данным, уменьшение вагусных влияний или повышение тонуса СНС обладают проаритмическим эффектом, в то время как противоположные изменения ВНС оказывают защитное действие (D. P. Zipes, 1990; A. Algra и соавт., 1993; M. Malik и H.J. Camm, 1994).

Роль СНС при СН неоднозначна и определяется балансом механизмов, поддерживающих и дестабилизирующих сердечно-сосудистый гомеостаз. При начальной СН активность СНС играет важную роль в поддержании сердечного выброса путем увеличения ЧСС, повышения сократимости миокарда и венозного возврата. На этом этапе усиление ОПСС и даже повышение АД, также являющееся следствием повышения активности СНС, “выгодны” организму, так как обеспечивают возрастание перфузионного давления на периферии и улучшение перфузии витальных органов (M. A. Konstam и соавт., 1994). В дальнейшем, по мере прогрессирования поражения миокарда и нарастания симптомов СН, увеличение преднагрузки вследствие симпатической стимуляции не приводит к приросту сократимости ЛЖ (“плато” кривой Франка—Старлинга) (E. N. Prystowsky и соавт., 1996). Необходимо учитывать также возможность прямого токсического воздействия на кардиомиоциты норадреналина (J. V. Young и соавт., 1995) и увеличения активности РАС вследствие активации СНС (R. J. Glasscock и соавт., 1994).

У больных с застойной СН уровни норадреналина в плазме и экскреция катехоламинов с мочой выше, чем у здоровых лиц (C. R. Benedict и соавт., 1994), а степень нарастания норадреналина в крови по данным J. N. Gaasch и соавт. (1994) соответствует степени выраженности гемодинамических нарушений и во многом определяет прогноз синдрома. Прямая оценка активности ВНС, базирующаяся на измерении электрической активности нервов, анализе транспорта норадреналина к мышцам, высвобождения норадреналина из сердечной мышцы и почек сложна.

В настоящее время мировым стандартом оценки состояния ВНС является холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) с ана-

лизом variability сердечного ритма (BCP) (Е. Л. Мачерет и соавт., 2000). Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии разработала стандарты, согласно которым для анализа BCP могут быть использованы различные методы (частотный и/или временной, нелинейные методы).

Временной анализ (Time Domain) относится к группе методов анализа BCP, основанных на применении статистических программ к обсчету массива RR интервалов.

Показатели временного анализа BCP по данным холтеровского мониторинга:

- 1) Mean — среднее значение всех RR интервалов в выборке;
- 2) SDNN — стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов;
- 3) SDNN-i — среднее значение стандартных отклонений на 5-минутные выборки;
- 4) SDANN-i — стандартное отклонение усредненных за 5 минут значений интервалов RR;
- 5) rDANN — квадратный корень суммы разностей последовательных RR интервалов;
- 6) pNN50 — процентная представленность эпизодов различий последовательных RR интервалов более 50 мс;
- 7) SDD — стандартное отклонение разницы между соседними RR интервалами.

Математические подходы временного анализа BCP отражают прежде всего степень выраженности синусовой аритмии. Основной вектор оценки лежит в двух противоположных направлениях: увеличение параметров временного анализа BCP связано с усилением парасимпатических влияний, а уменьшение — с активацией симпатического тонуса (Л. М. Макаров и соавт., 2000).

Спектральный или частотный анализ BCP (Frequency Domain), предусматривает разделение выборки RR интервалов с помощью быстрого преобразования Фурье или ауторегрессионного анализа на частотные спектры разной плотности.

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии, клиническое значение имеет выделение трех основных частотных диапазонов:

1) VLF (очень низкие частоты, 0,02–0,05 Гц). Механизм VLF-колебаний окончательно не установлен. Предполагают связь этих колебаний с гуморальными факторами (катехоламины, PАС);

2) LF (низкие частоты, около 0,01 Гц). Эти колебания связывают с барорефлекторной модуляцией вегетативных влияний на сердце (R. Jarisch и соавт., 1987). Их амплитуда зависит от состояния и симпатического, и парасимпатического отделов ВНС (S. Akselrod и соавт., 1981; V. Pomeranz и соавт., 1985);

3) HF (высокочастотные колебания). Показатель парасимпатических влияний на сердце и дыхательной аритмии (P. G. Katona и соавт., 1975; M. Malik и соавт., 1993; M. Pagani и соавт., 1993; K. S. Stein и соавт., 1994).

Рассчитывается также отношение низкочастотных и высокочастотных компонентов (LF/HF), которое отражает уровень вагосимпатического баланса.

Оба метода дополняют друг друга и являются лишь различными способами математического анализа одного и того же феномена. Согласно мнению М. Н. Crowford и соавт. (1999), наиболее распространенным в настоящее время является метод временного анализа данных холтеровского мониторинга как способ клинически более апробированный.

В табл. 1.1 приведены показатели variability ритма сердца в норме.

Таблица 1.1. Нормальные параметры ($M \pm m$) variability сердечного ритма, которые предложены для стандартизации физиологических и клинических исследований

Показатель	Единицы измерения	Нормальные параметры ($M \pm m$)
Временной анализ		
SDNN	мс	141 ± 39
SDANN	мс	127 ± 35
rMSSD	мс	27 ± 12
Спектральный анализ		
Общая мощность спектра (TP)	мс ²	3466 ± 1018
LF	мс ²	1170 ± 416
HF	мс ²	975 ± 203
LFn	Н. е.	54 ± 4
HFn	Н. е.	29 ± 3
LF/HF	Ед.	1,5 – 2,0

Исследования ВСР при СН, несмотря на различия в примененных авторами методах, свидетельствуют о преобладании у больных с высокими ФК NYHA тонуса СНС и/или снижении вагусных модуляций (D. Gordon и соавт., 1988; M. L. Appel и соавт., 1989; A. Milliani и соавт., 1991; J. Nolan и соавт., 1992; M. V. Kamath и соавт., 1993; A. Mortara и соавт., 1994;). Так, J. P. Saul и соавт. (1988) при спектральном анализе 15-минутной ЭКГ отмечали у больных с СН III-IV ФК NYHA снижение спектральной мощности всех частот, что, согласно их мнению, свидетельствовало о сниженной вагусной модуляции при сохраненной симпатической модуляции ЧСС. Снижение вагусной активации у больных СН II-IV ФК NYHA отмечали G. Casolo и соавт. (1989) по данным временной гистограммы RR при 24-часовом мониторинге ЭКГ, P. F. Binkley и соавт. (1991) по данным спектрального анализа 4-минутной ЭКГ.

Однако, эту точку зрения поддерживают не все исследователи. Согласно результатам временного анализа 24-часового холтеровского мониторинга методом построения Пуанкаре, проведенного M. A. Woo и соавт. (1994), повышение уровня норадреналина ассоциируется с большей симпатической активацией. Согласно же данным M. G. Kienzle и соавт. (1992), полученным при спектральном анализе 48-часового холтеровского мониторинга, снижение ВСР связано с симпатической активацией, однако связь её с тяжестью СН отсутствовала. В работах же D. Davis и R. Zelis (1990) показано, что при нарушениях систолической функции ЛЖ инотропный эффект симпатической стимуляции миокарда снижен.

Таким образом, сообщения об относительности взаимозависимости между изменениями ВСР и степенью левожелудочковой дисфункции у больных с СН носят противоречивый характер. “В самом деле, в то время как уменьшение временных характеристик ВСР соответствует тяжести заболевания, взаимоотношения между спектральными компонентами и показателями желудочковой дисфункции более сложные. Так, например, у большинства больных в далеко зашедшей фазе заболевания и резко сниженной ВСР низкочастотный компонент вообще не выявляется, несмотря на клинические признаки симпатической активации. Складывается впечатление, что в состояниях, характеризующихся устойчивой и не встречающей сопротивления активацией симпатического звена, чувствительность синусового узла к нервным влияниям существенно снижается” (Л. М. Макаров, 2000).

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что роль СНС при СН неоднозначна. Вероятно, эта неоднозначность обусловлена тем, что на некоторых этапах поражения миокарда ее роль может быть протекторной, а в ряде случаев ее включение или поддержание на высоком уровне

способствует прогрессированию СН. Практически не разработаны вопросы влияния СНС на процессы формирования диастолической дисфункции желудочков сердца. В то же время известно, что раздражение симпатических нервов влияет не только на соотношение между КДО и силой сокращения, но и на податливость миокарда. При этом уменьшается остаточный объем ЛЖ, укорачивается фаза изгнания и увеличивается скорость изгнания крови из желудочка, возрастают показатели сократимости (Е. И. Чазов, 1982). Одним из механизмов срыва компенсации СН за счет положительного инотропного эффекта СНС может быть возрастание КДД и достижение предела компенсации за счет механизма Франка—Старлинга (“плато” кривой Франка—Старлинга) при чрезмерной величине нагрузки и расширения ЛЖ. В этом случае прирост объема (давления) в ЛЖ дает непропорционально меньшее увеличение УО (МОС) или приводит к его уменьшению. Переход от компенсации к декомпенсации проявляется уменьшением МОС и повышением внутрисердечного давления. При этом закономерно снижается АД, что приводит к активации барорецепторных механизмов со стимуляцией СНС, росту ОПСС, АД и активации РАС.

1.5. Роль нарушений функционального состояния периферических артерий и микроциркуляции в формировании сердечной недостаточности

В настоящее время особое внимание исследователей привлекает изучение функционального состояния эндотелия периферических артерий при ИБС. Это обусловлено тем, что эндотелий определяет работу системы кровообращения, оказывая существенное влияние на факторы, контролирующие сокращение и расслабление мышц сосудистой стенки (ее тонус), процессы свертывания и фибринолиза, рост, репарацию и замещение клеток (А. Н Корж и соавт., 1999; S. Nogi и соавт., 1991; T. F. Luscher и соавт., 1991; S. Neubauer и соавт., 1993).

Данные, полученные В. Г. Флоря и соавт. (1997, 1998), свидетельствуют о том, что нарастание клинических проявлений СН у больных ИБС сопровождается ремоделированием сосудов в виде увеличения толщины их стенки за счет гипертрофии мышечной оболочки, коррелирующей с толщиной МЖП и ЗСЛЖ. Это позволяет сделать вывод о едином процессе гипертрофии, в который вовлекаются миокард и мышечная оболочка сосудов. Эти исследования положили начало концепции ремоделирования периферических сосудов, согласно которой переход от состояния компенсации к симптоматичной СН представляет собой комплексный процесс, включающий структурные изменения не только сердца, но и периферических со-

судов. Именно с ремоделированием сосудов в настоящее время связывают уменьшение регионарного кровотока, повышение ОПСС и венозного тонуса уже в ранних стадиях СН (А. А. Ачилов и соавт., 1994; В. Г. Флоря и соавт., 1995; Т. I. Musch. и соавт., 1992).

Ремоделирование сосудов, начинаясь как компенсаторный или адаптивный процесс, в последующем может способствовать усугублению сосудистой патологии и прогрессированию симптомов СН (К. Т. Weber и соавт., 1992). Понятие “ремоделирование сосудов” включает изменения их структуры и геометрии. Выделяют следующие формы ремоделирования сосудов: гиперплазия интимы с гипертензивной гипертрофией сосудов, дилатация или атрофия кровеносного сосуда (В. Г. Флоря и соавт., 1995; В. L. Langille и соавт., 1986; К. Т. Weber и соавт., 1992; V. J. Dzau и соавт., 1993).

В ряде работ показано наличие дисфункции эндотелия периферических сосудов на ранних этапах СН со снижением способности к вазодилатации различных сосудистых сетей (Т. I. Musch и соавт., 1992; V. Florya и соавт., 1995). Одной из причин этого феномена может быть увеличение содержания натрия в стенке артерий и их жесткости, что способствует увеличению сосудистого сопротивления и нарушению вазодилатирующего ответа резистивных сосудов.

Дисфункция эндотелия рассматривается как возможная причина ишемии миокарда, что отчасти подтверждается наличием ее безболевых эпизодов у пациентов с дисфункцией коронарного эндотелия (В. Б. Сергиенко и соавт., 1999). Показано, что при наличии эндотелиальной дисфункции введение ацетилхолина вызывает вазоспастическую реакцию в эпикардиальных коронарных артериях и микроциркуляторном русле миокарда. Также описана возможность развития синдрома обкрадывания вследствие относительной недостаточности кровоснабжения в бассейне той эпикардиальной артерии, где произошла вазодилатация (С. Di Marco и соавт., 1991; А. М. Zeiher и соавт., 1994; R. O. Canon, 1999).

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что нарушения функционального состояния эндотелия сосудов играют существенную роль в патогенезе СН. При этом синдроме имеет место дисбаланс факторов гуморальной регуляции сосудистого тонуса, который заключается в преобладающей активации вазоконстрикторов над вазодилататорами.

Механизмы повышения вазоконстрикции крупных артерий и резистивных сосудов изучены недостаточно. Считается, что вазоконстрикторные системы включают СНС, РАС и вазопрессин, а также активируют паракринный вазоконстрикторный фактор эндотелин (Л. Т. Малая и соавт., 2000).

Основой ремоделирования сосудов, по мнению N. Korsgaard и соавт. (1991), могут быть гипертрофия гладкомышечных клеток в крупных артериях и их гиперплазия в резистивных сосудах. Существенный вклад в ремоделирование сосудов при СН могут вносить такие биологически активные вещества, как ангиотензин-2, вазопрессин, эндотелин, ренин, интерлейкин, предсердный натрийуретический пептид (ПНУП), так как они способны инициировать увеличение числа и объема гладкомышечных клеток.

Повышение уровня эндотелина-1 при начальной СН расценивается как компенсаторная реакция эндотелия на снижение периферического кровообращения уже на ранних стадиях развития этого синдрома. Концентрация эндотелина-1 в плазме крови коррелирует с выраженностью нарушений сердечной гемодинамики и ФК СН (Л. Т. Малая и соавт., 2000).

В исследованиях, проведенных Л. Т. Малой и соавт. (2000), показано, что от степени выраженности СН зависят уровни таких биологически активных веществ, как вазопрессин и ПНУП. Согласно данным этих исследователей, при СН происходит активация, с одной стороны, гуморальных систем, направленных на поддержание адекватного перфузионного давления (эндотелин, вазопрессин), а с другой — систем, противодействующих избыточной вазоконстрикции и патологической задержке жидкости в организме (ПНУП). Очевидно, активация вазодилатирующих систем направлена на противодействие избыточной активации вазоконстрикторов в условиях сниженного сердечного выброса.

По мнению Л. Т. Малой и соавт. (2000), З. О. Серебровской и соавт. (2000), неадекватная активация вазодилатирующих и вазоконстрикторных систем, приводящая к нарушению тонуса и чувствительности сосудов, является одной из причин прогрессирования СН. Эти же авторы подчеркивают, что на степень нарушения гуморальной регуляции сосудистого тонуса влияет не столько длительность СН, сколько степень ее тяжести. Изучение нарушений гемодинамики у больных с СН показало, что активация гуморальных факторов регуляции сосудистого тонуса играет ведущую роль в поддержании адекватного регионарного кровообращения. Этот вывод базируется на выявленных исследователями корреляционных зависимостях между уровнем эндотелина-1 и ФВ, КДО и КСО ЛЖ у больных с СН II ФК и выше.

Важную роль в патогенезе СН играет ПНУП (В. Д. Немцова и соавт., 1999). По мере прогрессирования СН усиливаются вазоконстрикция и отек стенки сосудов, что обуславливает возникновение дистрофических процессов в миокарде и снижение его сократительной способности. Роль

ПНУП, по мнению этих авторов, заключается в адаптации гемодинамики к такому состоянию миокарда. Повышение содержания предсердного натрийуретического гормона коррелирует со степенью дисфункции ЛЖ и риском смерти больных, перенесших ИМ (J. N. Cohn, 1990). Однако M. Yoshimura и соавт. (1993) показали снижение его содержания в плазме крови больных с СН III ФК в связи с истощением секреторных возможностей предсердных кардиомиоцитов. Наиболее высокая концентрация ПНУП наблюдается у больных ДКМП и при пороках митрального клапана (L. A. Brown и соавт., 1994).

В современной литературе имеются единичные сведения об изменениях микроциркуляторного русла у больных с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Наиболее массовые исследования, посвященные этой проблеме, проводились в предыдущие десятилетия. С. А. Виноградовым и В. Д. Розенбергом (1988) показаны выраженные нарушения микроциркуляции у больных ДКМП, что дает основание рассматривать их как важное патогенетическое звено в развитии этого заболевания. Они состоят в расширении капилляров и венул, новообразовании микрососудов и внутрисосудистой агрегации эритроцитов, что сопровождается нарушением проницаемости сосудистой стенки, уменьшением диффузии кислорода и ряда метаболитов через гистогематический барьер.

Изменения микроциркуляции у больных ГБ усугубляются по мере прогрессирования заболевания. Дистрофия, склероз и облитерация просвета, коллагенизация стромы сосудов у пациентов с АГ сопровождаются гистохимическими изменениями (С. В. Волков и соавт., 1982; О. В. Сгибнева и соавт., 1982). В. А. Шабанов и соавт. (1976) выделяли три степени нарушений микроциркуляции у больных ИБС в сочетании с ГБ:

I тип — нормальный или умеренно замедленный кровоток, крупнозернистая агрегация эритроцитов, умеренный спазм артериол и дилатация венул.

II тип — неравномерность калибра сосудов, снижение количества функционирующих капилляров, спазм сосудов, замедление кровотока, крупнозернистая и цилиндрическая агрегация эритроцитов.

III тип — кровоток прерывистый, аневризмы, стазы и кровоизлияния, плотная цилиндрическая агрегация эритроцитов, имеющая место даже в артериолах.

У больных ИБС выявлены также нарушения микроциркуляции в виде снижения активности капиллярного кровотока, повышения артериоло-венулярного шунтирования крови и внутрисосудистой агрегации эритроцитов с ухудшением реологических свойств крови (А. М. Чернух и соавт.,

1976). Эти изменения приводят к снижению pO_2 и уровня окислительно-восстановительных процессов в тканях (Н. К. Фуркало и соавт., 1978). Важную роль нарушений микроциркуляции при ИБС отмечала А. М. Голубева (1981). Согласно результатам исследований, проведенных этим автором, нарушения микроциркуляции предшествуют проявлению метаболических процессов и могут лежать в основе некоторых вариантов течения ИБС. А. С. Гавриш (1982) при электронной микроскопии биоптатов миокарда у больных ИБС выявил нарушения микроциркуляции и транскапиллярного транспорта липидов и зависимость между структурными изменениями микроциркуляции и функциональной состоятельностью кардиомиоцитов.

Е. С. Атращенко (1983) при изучении состояния микроциркуляции миокарда радионуклидным методом показал, что при стенокардии I ФК комплексная нагрузка приводит к ее гиперреактивности, по мере прогрессирования ИБС реактивность микроциркуляторного русла снижается. Результаты исследований, проведенных В. А. Головневым и М. А. Самойленко (1982), свидетельствуют о том, что качественные и количественные изменения микроциркуляции могут быть одной из причин развития ИМ. Уменьшение числа функционирующих капилляров в сочетании с ангиоспазмом усугубляет состояние больных с острым коронарным синдромом, особенно при неблагоприятном магистральном типе кровоснабжения миокарда. В случаях внезапной коронарной смерти в микроциркуляторном русле сердца выявляется выраженная мозаичность кровоснабжения с участками стаза крови и ишемии, заполнением капилляров белковыми коагулянтами, эритроцитами, реже клетками белой крови (В. Н. Швалев и соавт., 1982). На ультраструктурном уровне доказано истощение медиаторов в адренергических терминалах, распределение которых крайне неравномерно, и в целом соответствует мозаичности капиллярного русла. Согласно мнению этих исследователей, в десимпатизированных участках резко повышается чувствительность миокарда к адреналину, что способствует развитию электрической нестабильности миокарда и имеет значение в генезе фибрилляции и внезапной смерти.

Изменения микроциркуляторного русла у больных с СН коронарогенного генеза наиболее полно представлены в классических исследованиях, проведенных Л. Т. Малой и соавт. (1977), в которых впервые было показано, что с ростом СН при ИМ имеет место ухудшение состояния микроциркуляции. Это связано как с нарушениями центральной гемодинамики, так и изменениями РАС и симпатoadреноловой системы крови и тканей организма. На высоте отека легких ими были обнаружены вазомоторные, внутри- и внесосудистые нарушения конъюнктивальной микроциркуляции

в сочетании с гемоконцентрацией и значительным возрастанием сосудистой проницаемости. Еще более выраженные нарушения микроциркуляторного русла были выявлены у больных с кардиогенным шоком. Они характеризовались стойкой, сохраняющейся после выведения больных из шока, артериолярной констрикции, внекапиллярным сбросом крови, значительным ограничением капиллярной перфузии, выраженными внутрисосудистыми изменениями (сладжировании, замедлении кровотока вплоть до стазов эритроцитов, развитии секвестрации крови).

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что механизмы формирования СН у больных с различными коронарогенными и некоронарогенными поражениями миокарда в настоящее время изучены недостаточно. Особенно это касается ранних, в том числе доклинических, стадий синдрома. Изучение этих вопросов имеет несомненный практический и теоретический интерес, так как может способствовать разработке рекомендации по первичной и вторичной профилактике СН.

ГЛАВА 2
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С
НАЧАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.
МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
СЕРДЦА И ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В монографии представлены результаты изучения структурно-функционального состояния сердца у больных с СН различного генеза. Изменения функционального состояния сердца изучались у больных с СН, развивающейся постепенно (хронические формы ИБС, кардиомиопатии при гипотиреозе и хронической алкогольной интоксикации), а также при состояниях, когда прогрессирование СН возникает вслед за относительно острым повреждением миокарда с утратой части нормально функционирующих кардиомиоцитов (ИМ и острый миокардит). Распределение больных на группы представлено в табл. 2.1.

Таблица 2.1. Общая клиническая характеристика обследованных больных с начальной сердечной недостаточностью

Больные с СН	Количество	Возраст (M±m, лет)	Пол, %	
			Мужчины	Женщины
Ишемическая болезнь сердца	205	64,4 ± 1,4	92,7	7,3
Острый миокардит	92	40,4 ± 1,1	67,4	32,6
Инфаркт миокарда	76	62,4 ± 1,8	100,0	0
Постинфарктный кардиосклероз	31	63,8 ± 1,7	100,0	0
Хроническая алкогольная интоксикация	29	46,4 ± 1,2	100,0	0
Гипотиреоз	25	45,0 ± 1,2	48,0	52,0

Все обследованные находились на стационарном лечении в кардиологических и ревматологическом отделениях Главного военного клинического госпиталя МО Украины в 1990–2000 годах. Отбор больных проводился методом стратификационной рандомизации с включением в исследование пациентов, имеющих СН не выше II ФК NYHA.

ФК СН устанавливался согласно критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (1964) и верифицировался исходя из требований приказа МЗ Украины № 54 (2002) и рекомендаций Европейского общества кардиологов (2001). В соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов (2001) все обследованные нами пациенты имели симптоматичную стадию СН. Для диагностики стадии СН использовался комплекс кли-

нических, инструментальных и лабораторных методов: анамнез, жалобы, данные физикального обследования, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, исследование толерантности к физической нагрузке при помощи нагрузочных тестов на велоэргометре или тредмилле, холтеровское мониторирование суточной ЭКГ. Всем обследованным больным проводилось доплерэхокардиографическое исследование.

Диагноз при ИБС устанавливался в соответствии с приказом МЗ Украины № 54 (2002). Диффузный кардиосклероз наблюдался у 66 пациентов (32,2%), стабильная стенокардия не выше II ФК — у 139 пациентов (67,8%). Возраст больных ИБС колебался от 46 до 88 лет (в среднем $64,4 \pm 1,4$ года). В связи со спецификой лечебного учреждения, где проводилось обследование, большинство наблюдаемых были мужчинами (92,7%).

Больные с хроническими формами ИБС получали бета-адреноблокаторы (чаще атенолол в суточной дозе 50–100 мг), иАПФ (каптоприл в суточной дозе 25–50 мг), аспирин (100 мг в сутки), по показаниям — нитраты и тиазидные мочегонные.

В группу больных ИМ вошли 76 пациентов с заболеванием, протекающим с изменениями на электрокардиограмме в виде зубцов Q. Все обследованные — мужчины в возрасте $62,4 \pm 1,8$ года.

Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с критериями Всемирной организации здоровья (1979) на основании клинических, электрокардиографических и энзимологических данных. Все обследованные госпитализированы в первые 6–12 часов с момента развития острого ИМ. У 57 больных (75,0%) наблюдалось поражение передне-перегородочно-верхушечного и переднебокового, у 19 (25,0%) — задне-базального и задне-диафрагмального отделов ЛЖ. У 28 пациентов (36,8%) признаки острой левожелудочковой недостаточности отсутствовали (I класс по Т. Killip и S. Kimball, 1969). У остальных пациентов этой группы имела место острая левожелудочковая недостаточность не выше III класса.

Лечение включало малые дозы бета-адреноблокатора (пропранолол 40–80 мг/сут), аспирин 125 мг/сут, нитраты (изосорбида мононитрат 80 мг/сут или изосорбида динитрат 40 мг/сут), при необходимости мочегонные (фуросемид 40 мг/сут) и иАПФ (капотен 25–50 мг/сут).

Обследовано 25 больных гипотиреозом, в том числе 13 женщин и 12 мужчин (соответственно 52% и 48%) в возрасте от 25 до 60 лет (в среднем $45 \pm 1,2$ года). Диагноз устанавливался в соответствии с общепринятыми критериями (М. Т. Мак Дермотт, 2001) на основании характерных жалоб, клинической картины и уровней T_3 , T_4 и ТТГ. Продолжительность заболевания составила от 1 года до 30 лет (в среднем $10 \pm 1,8$ года). У большинства обследованных (14 пациентов, 56% случаев) причи-

ной гипотиреоза явился аутоиммунный тиреоидит. У 11 пациентов (44%) гипотиреоз развился после операции по поводу узловых образований в щитовидной железе. В эту группу не включались больные с клинико-инструментальными признаками ИБС.

Все больные получали полную замещающую дозу L-тироксина (1,6 мг/кг). Эффективность дозы препарата контролировалась по уровню сывороточного ТТГ. Несмотря на нормальные уровни T_4 , T_3 и ТТГ на момент обследования 22 пациента (88%) жаловались на общую слабость, пятеро (20%) — на периодически возникающие отеки и трое (12%) — на сухость кожи.

Было обследовано также 29 мужчин в возрасте 29–72 лет (в среднем $46,4 \pm 1,9$ года), злоупотребляющих алкоголем в течение 3–25 лет (в среднем $15,3 \pm 1,7$ года), среднесуточная доза этилового спирта составляла $62,6 \pm 0,3$ г. Наличие хронической алкогольной интоксикации подтверждалось тестами СAGE, ПАС, определением константы по О. Б. Жаркову и В. С. Моисееву (1993).

У большинства обследованных (24 пациента, 82,8% случаев) имела место СН I ФК NYHA. Клинические признаки СН, соответствующие II ФК, имели место у 5 больных. ИБС диагностирована у 48,3% обследованных (14 человек), из них у одного выявлена стенокардия напряжения II ФК, у одного — постинфарктный кардиосклероз и у остальных 12 человек — диффузный кардиосклероз. У 44,8% обследованных (13 человек) наблюдалась ГБ: I стадия — у 2, II стадия — у 10 и III стадия — у 1 человека. Нарушения сердечного ритма (экстрасистолия или пароксизмальная форма мерцательной аритмии) и жалобы на эпизоды сердцебиений, перебоев в работе сердца были у 62,1% больных. Обследование пациентов этой группы проводилось не ранее, чем через пять дней после последнего эпизода употребления алкоголя.

В работы включены также данные обследования 92 больных острым миокардитом (ОМ). Возраст больных этой группы колебался от 17 до 43 лет, в среднем $36,5 \pm 1,3$ года. Диагноз ОМ устанавливался в соответствии с критериями NYHA. Согласно рекомендациям Н. Р. Палеева и соавт. (1982) определялась степень тяжести заболевания. Наиболее частым был диагностирован ОМ с легким течением (у 44 пациентов, 47,8% случаев), ОМ с течением средней тяжести наблюдался у 39 пациентов (42,4%) и у 9 пациентов (9,8%) течение заболевания было тяжелым. Все больные получали общепринятую терапию с учетом тяжести течения ОМ.

Из данных табл. 2.1 видно, что обследованные пациенты имели существенные возрастные различия, в связи с этим мы использовали две контрольные группы. Первую из них составили 25 пациентов в возрасте до 48

лет (в среднем $42,2 \pm 2,4$ года), вторую — 30 пациентов со средним возрастом $60,4 \pm 1,9$ года.

Применявшиеся нами методы предусматривали решение поставленных при выполнении работы задач. Они включали в себя общеклиническое, инструментальное обследование больных, а также статистическую обработку полученных результатов.

Состояние внутрисердечной гемодинамики оценивали при проведении ультразвукового исследования сердца на аппарате LOGIQ-500 “General Electric” (США) датчиками 3,5 и 2,5 МГц в положении лежа на спине или левом боку с определением параметров систолической и диастолической функции ЛЖ по общепринятой методике (Н. Feigenbaum, 1993; F. A. Bulock и соавт., 1995).

Для оценки систолической функции ЛЖ и выраженности его гипертрофии определяли следующие показатели: толщина в сантиметрах МЖП и ЗСЛЖ; переднезадний размер в сантиметрах ЛП; КСО и КДО по формуле “площадь—длина”, а также УО и МОС, приведенные к площади поверхности тела обследованных (соответственно КСИ, КДИ, УИ и СИ, мл/м²); ФВ ЛЖ (%) как соотношение УО и КДО (Н. М. Мухарлямов и соавт., 1987).

По данным АД, измеряемого по Короткову, производили расчет конечно-систолического давления (КСД) по формуле: $КСД = АДд + 0,4 \times (АДс - АДд, \text{ мм рт. ст.})$ (М. В. Костылев, 1993). Для оценки сократительной способности миокарда ЛЖ, не зависящей от пред- и постнагрузки, рассчитывался конечно-систолический индекс сократимости $КСД/КСО$, мм рт. ст./мл (К. Sagawa, 1981).

Конечно-диастолическое напряжение стенки ЛЖ (КДНС) определяли по Р. Шмидт и Г. Тевс (1986). Относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС), относительные толщины МЖП (отМЖП) и ЗСЛЖ (отЗСЛЖ) определяли по формулам А. Сапау и соавт. (1992). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индексированную массу миокарда ЛЖ (инММЛЖ) рассчитывали по R. V. Devereux и N. Reichek (1977).

Для определения параметров диастолической функции ЛЖ всем больным проводили доплеровское исследование трансмитрального кровотока в двух- и четырехкамерном изображении сердца из верхушечного доступа при установке стробируемого объема ($SV = 5$ мм) в точке смыкания створок митрального клапана. При этом угол ультразвукового луча к направлению потока крови не превышал 20° . Запись производили при задержке дыхания в фазе неглубокого вдоха. Анализировали три последующих комплекса (К. И. Коротников и соавт., 1993).

При использовании непрерывного режима проводилось измерение IVRT ЛЖ, с. В импульсном режиме определяли следующие параметры: продолжительность фазы быстрого наполнения (время от начала пика волны E до его окончания, TE ЛЖ, с); время ускорения (AT ЛЖ, с) и замедления (DT ЛЖ, с) кровотока в фазу быстрого наполнения; фаза систолы предсердия (время от начала пика A до его окончания, TA ЛЖ, с); диастаз (время от окончания фазы раннего наполнения до систолы предсердий, D ЛЖ, с); максимальные скорости кровотока в фазу быстрого наполнения (PVE ЛЖ, см/с) и предсердной систолы (PVA ЛЖ, см/с) и их соотношение (E/A ЛЖ, ед); интегралы линейных скоростей раннего наполнения и систолы предсердий (ViE и ViA ЛЖ, см); процентный вклад систолы левого предсердия в наполнение ЛЖ (AFF ЛЖ, %). Для исключения влияния на величины временных параметров (IVRT, TA, TE и D) ЧСС при анализе использовали частное от их деления на \sqrt{RR} . По формуле Т. К. Stork (1999) определяли конечно-диастолическое давление в левом желудочке (КДД ЛЖ, мм рт. ст.). Конечно-диастолическую податливость камеры ЛЖ оценивали с помощью индекса КДД/КДО (Е. И. Чазов, 1981).

Оценивали следующие показатели кровотока в выносящем тракте ЛЖ: максимальную скорость аортального потока (PVA, м/сек), интеграл скорости аортального потока (ViA, см), время изгнания (Ta, с), время ускорения аортального кровотока (ATA, с).

Поток трикуспидального клапана регистрировали из верхушечного доступа по длинной оси в четырехкамерной позиции. В импульсном режиме определяли следующие его параметры: продолжительность фазы быстрого наполнения (TE ПЖ, с); время ускорения (AT ПЖ, с) и замедления (DT ПЖ, с) кровотока в фазу быстрого наполнения; фазу систолы предсердия (TA ПЖ, с); диастаз (D ПЖ, с); максимальные скорости кровотока в фазу быстрого наполнения (PVE ПЖ, см/с) и предсердной систолы (PVA ПЖ, см/с) и их соотношение (E/A ПЖ, ед); интегралы линейных скоростей раннего наполнения и систолы предсердий (ViE и ViA ПЖ, см).

Определение параметров потока выходного тракта ПЖ производили из парастерального доступа в импульсно-волновом режиме. Оценивали следующие показатели: максимальную скорость потока легочной артерии (PVla, м/сек), интеграл скорости потока легочной артерии (Vila, см), время изгнания (Tla, с), время ускорения потока (ATla, с).

Оценку состояния ВНС проводили с помощью 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ с анализом ВСР в соответствии со Стандартами рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиологов.

риканского общества стимуляции и электрофизиологии (1996). Анализ ВСР проводили двумя методами на одном массиве флуктуаций RR: временным (Time Domain) и частотным (Frequency Domain) с последующей комплексной оценкой выявленных изменений.

Оценивали следующие частотные показатели ВСР:

Mean — среднее значение всех RR интервалов в выборке;

SDNN — стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов;

SDANN-i — стандартное отклонение усредненных за 5 минут значений RR интервалов;

rMSSD — квадратный корень суммы разностей последовательных RR интервалов.

Увеличение параметров временного анализа ВСР расценивали как усиление парасимпатических влияний, а снижение — как активация симпатического тонуса (Л. М. Макаров, 2000).

Спектральный или частотный анализ ВСР (Frequency Domain) проводили на основе анализа показателей спектральной мощности:

LF — низкочастотного компонента спектра, отражающего преимущественно активность СНС;

HF — высокочастотного компонента спектра, отражающего влияние парасимпатического отдела ВНС.

Рассчитывали также соотношение низкочастотных и высокочастотных компонентов (LF/HF), которое отражает уровень вагосимпатического баланса.

Результаты проведенных исследований обрабатывали методами вариационной статистики. Достоверность различия при сравнении средних арифметических величин определяли с помощью критерия Стьюдента, а при сравнении частоты признака (в процентах) — методом альтернативного варьирования (П. П. Минцер и соавт., 1982).

Информативность диагностических и дифференциально-диагностических признаков оценивали путем определения чувствительности, специфичности и предсказующей ценности по общепринятым формулам (Р. Флетчер и соавт., 1998).

Оценка выживаемости больных с начальной СН коронарогенного генеза была проведена при помощи метода дожития Каплана—Майера на основании 10-летнего наблюдения за 440 военнослужащими и пенсионерами вооруженных сил, которые имели признаки начальной СН в 1990–1991 годах.

Для оценки взаимозависимости показателей внутрисердечной гемодинамики, а также их зависимости от показателей ВСР, проводился корреляционный анализ (С. Н. Лапач и соавт., 2000).

В соответствии с задачами этой работы были построены математические модели внутрисердечной гемодинамики. Для исключения влияния случайных причин на разрабатываемые математические модели внутрисердечной гемодинамики у больных с начальной хронической СН был проведен параметрический дисперсионный анализ (Analys of Variances, ANOVA) (С. Н. Лапач и соавт., 2000).

Для построения математических моделей внутрисердечной гемодинамики использовали высоко достоверные связи по данным корреляционного анализа (с уровнем достоверности менее 0,001), поэтому ANOVA подвергали сильные корреляционные зависимости.

Необходимо отметить, что создаваемые нами модели не планировались к использованию с целью прогнозирования результатов. Математические модели, расчеты которых будут приведены в соответствующих главах, первоначально создавали как модели с усиленными описательными свойствами за счет некоторого снижения информативности и ухудшения прогностических свойств, что достигалось при повышении мультиколлинеарности (использования факторов с высокой корреляционной зависимостью) (С. Н. Лапач и соавт., 2000).

Все виды математического анализа проводились при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 5.3).

ГЛАВА 3

КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРОНАРОГЕННОГО ГЕНЕЗА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

Согласно данным, приведенным Экспертным комитетом Европейского общества кардиологов, распространенность симптоматичной СН в европейской популяции колеблется от 0,4 до 2,0%. В то же время отечественные клиничко-статистические или эпидемиологические исследования, посвященные этому вопросу, практически отсутствуют, а частота СН маскируется основным заболеванием, приведшим к развитию синдрома, не являющегося самостоятельной нозологической формой.

Одной из причин распространенности СН ведущие специалисты Украины называют отсутствие четкой стратегии и взаимодействия врачей при лечении и реабилитации больных на этапах специализированной медицинской помощи, а одним из путей ее устранения — разработку и внедрение новых методов профилактики и лечения (В. Ф. Москаленко и В. М. Коваленко, 2001). Особо актуальным становится использование в лечении больных с этим синдромом результатов контролируемых клинических исследований, проводившихся на принципах доказательной медицины. Именно они положены в основу “Рекомендаций по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов и Экспертного комитета по разработке практических рекомендаций и проведению методических конференций с целью повышения качества лечения в европейских странах” и “Рекомендаций по лечению СН” Украинского общества кардиологов.

Задачей клиничко-статистического исследования было изучение отдаленных исходов ИБС с начальной СН у военнослужащих и военных пенсионеров, определение соответствия их лечения на амбулаторном этапе современным требованиям.

Отбор анализируемого контингента осуществлялся методом стратифицированной рандомизации за счет выделения из совокупности военнослужащих, находящихся на стационарном лечении в 1991 году в отделениях кардиологического профиля Главного военного клинического госпиталя МО Украины, больных ИБС, имевших СН не выше II ФК NYHA. Степень СН верифицировалась по данным нагрузочных тестов на велоэргометре. Клиничко-статистическое исследование выполнено на основе анализа заполненных врачами исследовательских таблиц, содержащих формализованную характеристику 440 больных (все мужчины) в зависимости от их состояния в 1991 году и в апреле 2002 года. Информация о состоянии больных в 1991 году была получена из историй болезней, а на апрель-июнь

Таблица 3.1. Клиническая характеристика больных

Показатели	Вся группа (n = 140)		Выжившие к апрелю 2002 года (n = 109)		Умершие на протяжении 1991-2002 гг. (n = 31)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Возраст, лет, M ± m	61,4 ± 0,52		70,99 ± 0,58		52,3 ± 0,99	
p			< 0,001		< 0,001	
p1			< 0,001		< 0,001	
Степень СН, M ± m	0,82 ± 0,08		0,66 ± 0,08		1,39 ± 0,19	
p			> 0,05		< 0,01	
p1			< 0,001		< 0,001	
Сопутствующая ГБ, частота	79	56,4	65	59,6	14	45,2
p			> 0,05		> 0,05	
p1			> 0,05		> 0,05	
Стадия ГБ, M ± m	2,09 ± 0,06		2,05 ± 0,06		2,29 ± 0,09	
p			> 0,05		> 0,05	
p1			< 0,05		< 0,05	
Стабильная стенокардия, частота	84	60	67	61,5	17	54,8
p			> 0,05		> 0,05	
p1			> 0,05		> 0,05	
ФК стенокардии, M ± m	2,05 ± 0,05		1,87 ± 0,05		2,18 ± 0,06	
p			> 0,05		> 0,05	
p1			< 0,001		< 0,001	
Нестабильная стенокардия, частота	11	7,9	9	8,3	2	6,5
p			> 0,05		> 0,05	
p1			> 0,05		> 0,05	
Диффузный кардиосклероз, частота	12	8,6	1	9,2	11	35,5
p			> 0,05		< 0,05	
p1			< 0,05		< 0,05	
Постинфарктный кардиосклероз, частота	33	23,6	32	29,4	1	3,2
p			> 0,05		< 0,001	
p1			< 0,001		< 0,001	

2002 года при активном опросе больных (в случае летального исхода — родственников больных) по специально разработанной карте.

Для оценки частоты встречаемости различных форм ИБС у больных с начальной СН коронарогенного генеза была выделена группа военнослужащих (140 пациентов), которые в зависимости от отдаленного исхода (конечная точка — смерть больного) были разделены на две подгруппы. Первую из них составили 109 пациентов, которые были живы в апреле-июне 2002 года, а вторую — 31 пациент, умерший на протяжении 12 лет наблюдения.

ИБС, как причина развития СН, имела место у всех 140 обследованных. При этом стабильная стенокардия различных классов диагностировалась у 84 пациентов (60%), нестабильная стенокардия и ИМ без зубца Q — у 11 пациентов (7,9%), диффузный кардиосклероз — у 12 пациентов (8,6%) и постинфарктный кардиосклероз — у 33 пациентов (23,6%). Сопутствующая ГБ имела место у 79 пациентов (56,4%). Возраст пациентов по состоянию на 1991 год колебался от 45 до 70 лет и составлял в среднем $54,4 \pm 0,52$ года.

Анализ основных клинических характеристик свидетельствует о наличии существенных их различий в подгруппах выживших и умерших военнослужащих (табл. 3.1). Так, средний возраст умерших больных был достоверно меньшим, чем выживших. В 1991 году средний возраст в подгруппе умерших на протяжении 12 лет составлял $52,3 \pm 0,99$ года (44–60 лет), в момент смерти им было $57,3 \pm 1,03$ года (45–60 лет), а средний возраст в подгруппе выживших пациентов в 1991 году составил $60,99 \pm 0,6$ лет (p между подгруппами в обоих случаях $< 0,001$). Несмотря на более молодой возраст, умершие имели худшие показатели здоровья. Выраженность СН в подгруппе умерших была почти в два раза выше, чем у выживших, средние величины ФК составили соответственно $1,39 \pm 0,19$ и $0,66 \pm 0,08$ ($p < 0,001$). С одинаковой частотой в обеих подгруппах встречалась ГБ, но ее степень была выше в подгруппе умерших (на 11,7%, $p < 0,05$). Также более высоким в подгруппе умерших диагностировался ФК стенокардии (на 16,6%, $p < 0,001$). Смерть в этой подгруппе наступила в среднем через $4,87 \pm 0,55$ года.

Структура вариантов ИБС в обеих подгруппах также несколько различалась. Если частоты встречаемости стабильной стенокардии и острого коронарного синдрома в обеих подгруппах статистически не различались, то постинфарктный кардиосклероз достоверно чаще диагностировался в подгруппе выживших пациентов (в 3,9 раза, $p < 0,01$). Такой, парадоксальный на первый взгляд, результат при первичном анализе можно объяснить более серьезным отношением к своему здоровью больных, перенес-

ших ИМ. В дальнейшем будет проведен углубленный анализ, который поможет выявить факторы риска, оказывающие свое влияние в этом случае.

Наиболее частой причиной смерти были ИМ (9 больных, 29% случаев), инсульт (5 больных, 16,1% случаев) и злокачественные опухоли различной локализации (также 5 больных, 16,1% случаев). В трех случаях (9,7%) причиной смерти была тромбоэмболия ветвей легочной артерии, по одному случаю — лейкомия и печеночная недостаточность (6,4% случаев). В пяти случаях (16,1% умерших больных) причина смерти была неизвестна.

Для оценки исходов начальной СН коронарогенного генеза нами был применен метод выживаемости Каплана—Майера, при котором вероятность дожития рассчитывается как отношение числа выживших к числу наблюдавшихся в начале интервала наблюдения.

На рис. 3.1 и в представлена выживаемость 440 больных ИБС, имевших признаки начальной СН в 1990–1991 годах на протяжении 10 лет наблюдения. Как видно из приведенных данных, кривые дожития больных с начальной СН в возрасте на начало наблюдения $52,2 \pm 0,44$ года имели плавное снижение, что отражало примерно одинаковое количество ежегодно умирающих на протяжении всего периода наблюдения. Интересно отметить, что достоверные различия в продолжительности жизни больных с СН различных ФК NYHA появляются только на десятом году наблюдения (83,9% при СН I ФК и 75% при СН II ФК, $p < 0,05$). Так, пятилетняя выживаемость составила в общей группе 90,9%, среди больных с СН I ФК — 91,9% и среди больных с СН II ФК — 88,9% (p между группами во всех случаях $> 0,05$). Вероятность же прожить более 10 лет составляет для больных с СН I ФК 82,1%, а для больных с СН II ФК — 70,8% (p между группами $< 0,05$).

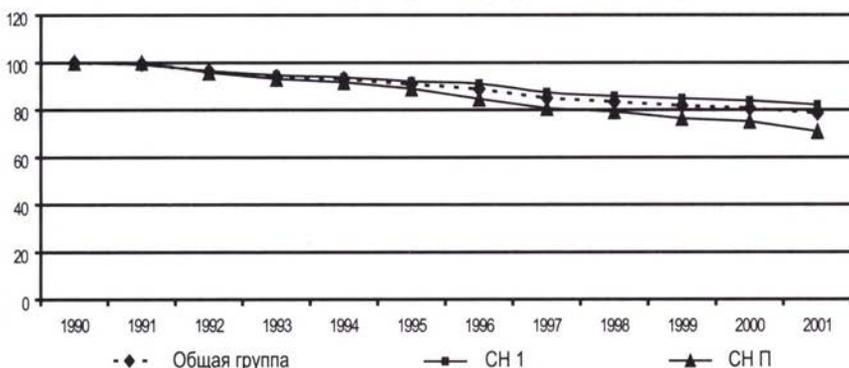


Рис. 3.1. Выживаемость больных с сердечной недостаточностью коронарогенного генеза

Полученные нами данные отличаются от сведений, имеющих в литературе. В первую очередь это связано с тем, что мы анализировали выживаемость больных с начальной СН, не превышающей II ФК NYHA, и ФВ ЛЖ более 40% (в среднем $52,8 \pm 1,6\%$).

При опросе пациентов, выживших к 2002 году, внимание уделялось регулярности лечения, соответствию получаемой терапии и достигаемых «среднетерапевтических» дозировок современным требованиям. Сразу необходимо отметить, что ни один респондент не указал на регулярный прием лекарственных средств, предпочитая формулировки «периодически», «по мере необходимости».

Применение пациентами препаратов, относящихся к основным группам лекарственных средств, необходимость применения которых оговорена в современных рекомендациях по лечению хронической СН, представлена в табл. 3.2.

Согласно результатам проведенного нами опроса, лекарственной терапии в амбулаторных условиях не получали 50 пациентов из подгруппы выживших к этому периоду пациентов с ИБС (45,9% случаев).

Периодический прием диуретиков отметили 7 пациентов (6,4% случаев). Диуретическая терапия была представлена преимущественно фуросемидом (обычно 40 мг 1-2 раза в неделю). Тиазидные мочегонные получали только те пациенты, которые принимали диуретики в составе комбинированных препаратов (иАПФ + диуретик или бета-адреноблокатор + диуретик).

ИАПФ получали 29 пациентов (26,6%). При этом основным препаратом, который применялся пациентами, был каптоприл в среднесуточной дозе $38,9 \pm 0,5$ мг. Единичные пациенты получали эналаприл (10 мг/сут) и фозиноприл (10 мг/сут).

Бета-адреноблокаторы на момент обследования принимали 15 пациентов (13,8%). Спектр препаратов этой группы у опрошенных нами пациентов был представлен преимущественно пропранололом (в суточной дозе 10–30 мг) и атенололом (50 мг/сут). Метопролол в дозе 50 мг/сут получал только один пациент.

Сердечные гликозиды (дигоксин в дозе 0,25 мг) получал один пациент, причем его назначение не было обусловлено наличием мерцательной аритмии.

Нитраты пролонгированного действия преимущественно в виде изосорбида динитрата в суточной дозе 20–60 мг периодически принимали 18 пациентов (16,5%). Нитроглицерин только во время приступов использовали еще 5 пациентов (4,6%).

Таблица 3.2. Лечение военнослужащих, страдающих ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью, на амбулаторном этапе

Количество больных, получавших лечение	Препараты						
	иАПФ	β-блокаторы	Диуретик	Нитрат	Аспирин	Блокатор кальциевых каналов	Другие
50	-	-	-	-	-	-	-
9	+	-	-	-	-	-	-
2	+	-	-	-	+	-	-
2	+	+	-	+	+	-	-
2	+	+	-	-	-	-	-
1	+	+	-	-	+	-	-
1	+	+	-	+	-	-	-
2	+	+	-	+	+	-	-
1	+	-	+	-	-	-	-
3	+	-	+	-	-	+	-
1	+	-	-	+	-	-	-
1	+	-	-	+	-	-	Адельфан
1	+	-	+	+	-	+	-
1	+	-	-	+	-	-	Милдронат
2	+	-	-	+	-	-	Раунатин
3	-	+	-	-	-	-	-
1	-	+	-	-	+	-	-
1	-	+	-	-	+	+	-
1	-	+	-	-	-	-	Адельфан
1	-	+	-	+	-	-	-
3	-	-	-	-	-	+	-
4	-	-	-	-	-	+	-
2	-	-	-	+	-	-	-
2	-	-	-	+	+	-	-
2	-	-	+	+	-	+	-
5	-	-	-	-	-	-	Нитроглицерин
1	-	-	-	-	-	-	Дигоксин
2	-	-	-	-	-	-	Клофелин
1	-	-	-	-	-	-	Раунатин + па- паверин
1	-	-	-	-	-	-	Раунатин + адельфан
Всего	29	15	7	18	11	14	
% в группе (n = 109)	26,6	13,8	6,4	16,5	10,1	12,8	
% среди получавших лечение (n = 59)	49,2	25,4	11,9	30,5	18,6	23,7	
IMPROVEMENT HF	88	59,3	55,9	33,0	58,3	30,4	
Санкт-Петербург	88	57	97,4	62,3	-	25,3	

Антиагреганты (аспирин в суточной дозе 100–325 мг) получали 11 человек, что составило 10,1% случаев.

Блокаторы кальциевых каналов в апреле-июне 2002 года периодически принимали 14 пациентов (12,8%), практически во всех случаях это был дигидропиридин короткого действия нифедипин в среднесуточной дозе 30 мг, и только в лечении одного пациента был использован верапамил.

Также крайне неудовлетворительно, согласно данным проведенного нами опроса, была представлена цитопротекторная терапия, которую получал только один пациент (милдронат в суточной дозе 750 мг).

Наши результаты были сопоставлены с результатами, зарегистрированными в российском фрагменте исследования IMPROVEMENT HF, и в исследовании, проведенном НИИ кардиологии МЗ Российской Федерации в поликлиниках Санкт-Петербурга (А. О. Недошвин и соавт., 2002; Ю. Н. Беленков и В. Ю. Мареев, 2001). Как видно из данных табл. 3.2, чаще всего обследованные нами больные применяли иАПФ, что связано с их высокой эффективностью при лечении как СН, так и сопутствующей АГ. Препараты этой группы получала почти половина лечившихся. Однако частота их использования практически вдвое ниже, чем в российском исследовании. Существенным недостатком применения препаратов этой группы на амбулаторном этапе следует считать их недостаточные среднесуточные дозы, не достигающие “среднетерапевтических” дозировок, рекомендованных по результатам многоцентровых исследований.

Практически такая же ситуация выявлена при анализе частоты приема бета-адреноблокаторов: их используют почти в два раза реже, чем в России. Этого явно недостаточно, тем более что основным мотивом к их применению, скорее всего, послужили либо сопутствующая стенокардия, либо АГ.

Необходимо также отметить относительно высокую частоту применения в амбулаторных условиях бета-адреноблокатора с коротким действием — пропранолола в суточной дозе 20–30 мг с кратностью приема 1–3 раза в сутки. Интересно, что столь же высокая частота назначения этого препарата зафиксирована и в исследовании IMPROVEMENT HF, и в исследовании НИИ кардиологии МЗ РФ. К сожалению в перечне бета-адреноблокаторов, принимаемых военнослужащими с СН, отсутствуют карведилол, метопролол и бисопролол, эффективность и безопасность которых доказаны в ряде контролируемых исследований.

Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на высокую частоту мерцательной аритмии у опрошенных пациентов, практически не применяются сердечные гликозиды, что отражает, вероятно, настороженное отношение к препаратам этой группы, характерное для 80–90-х годов XX века. Однако, в исследовании DIG была доказана безопас-

ность применения дигоксина в дозе 0,125–0,25 мг у больных СН и его возможность влиять на риск обострения хронической СН и частоту госпитализаций больных с этим синдромом, особенно высоких степеней. Это дало основание включить препарат в рекомендации по лечению СН в Европе и России. Согласно исследованию IMPROVEMENT HF, российские терапевты назначают дигоксин 38% пациентов с симптоматической СН, а в поликлиниках Санкт-Петербурга — 35% таких больных.

Неудовлетворительно выглядит также тот факт, что военнослужащие с ИБС, в том числе со стенокардией, получают антиагрегантную терапию на догоспитальном этапе только в 10,1% случаев. Тем более, что с большой частотой (12,8%) применяются дигидропиридиновые препараты короткого действия, отрицательное влияние которых на продолжительность жизни больных с СН доказано в ряде контролируемых исследований.

Необходимо учитывать, что проведенные нами исследования методически отличаются и от исследования IMPROVEMENT HF, и от исследования, проведенного в поликлиниках Санкт-Петербурга. В первом из них отбор врачей, участвующих в исследовании, осуществлялся методом случайной выборки, во втором использовалась методика добровольного, самостоятельного анонимного заполнения врачами исследовательских карт. В обоих этих исследованиях информацию о том, какие препараты считаются эффективными при лечении СН и как часто их назначают, получали от врачей. В нашем же исследовании респондентами были пациенты, что, естественно, демонстрирует менее “грамотную” картину. Однако при таком подходе мы рассчитывали на более достоверную информацию относительно терапии больных с начальной СН на догоспитальном этапе.

Таким образом, проведенные нами исследования показали наличие ряда проблем в лечении военнослужащих с ИБС и СН на амбулаторном этапе, и, прежде всего, в характере получаемой терапии, ее регулярности и дозировках применяемых препаратов. Причем недостаточная частота назначения и недостаточные дозировки отмечены по всем рекомендуемым для лечения СН препаратам. Особенно это касается бета-адреноблокаторов, поскольку практически не использовались рекомендованные для этих целей лекарственные формы — карведилол, метопролол и бисопролол. Сохраняется тенденция к необоснованному отказу от применения дигоксина, в том числе у больных с сопутствующей мерцательной аритмией. Чрезвычайно низка частота использования в лечении этой категории пациентов диуретиков вообще и тиазидных мочегонных, в частности.

Пятилетняя выживаемость у больных с СН I и II ФК NYHA не различается и составляет соответственно 90,9% и 88,9%. Вероятность же про-

жить более 10 лет составляет для больных с СН I ФК 82,1% и для больных с СН II ФК — 70,8% (p между группами $< 0,05$). Проведенный нами анализ показал, что средний возраст умерших на протяжении 1991–2001 годов военнослужащих составил $57,3 \pm 0,99$ лет. Наиболее высоким риск летального исхода был у пациентов в возрасте 44–60 лет (в среднем $52,3 \pm 0,99$ года) с более высокими степенями СН и ГБ.

Полученные нами данные совпадают с выводами ведущих специалистов здравоохранения Украины об отсутствии четкой стратегии и взаимодействия врачей в вопросах лечения и реабилитации больных на различных этапах специализированной медицинской помощи (В. Ф. Москаленко и В. М. Коваленко, 2001) и требуют особого внимания организаторов медицинской помощи в ВС Украины.

ГЛАВА 4

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ НЕКОРОНАРОГЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МИОКАРДА

4.1. Структурно-функциональные изменения левого желудочка сердца у больных острым миокардитом и миокардиофиброзом

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что для больных ОМ характерна кардиопатия с поражением обоих желудочков сердца и преобладанием дисфункции ЛЖ над дисфункцией ПЖ. Однако постмиокардитическое ремоделирование ЛЖ, являющееся основой для формирования и прогрессирования СН у больных, перенесших это заболевание, изучено недостаточно. В связи с этим одной из задач нашего исследования было проспективное двухлетнее наблюдение за изменениями структурно-функционального состояния ЛЖ у больных, перенесших ОМ.

Средние величины показателей, отражающих структурно-функциональное состояние ЛЖ у 92 больных с ОМ представлены в табл. 4.1.

Проведенные нами исследования показали, что у больных ОМ при отсутствии достоверных изменений показателей, отражающих структурное состояние ЛЖ, ЛП и ПЖ, уже в первые 10–14 суток после госпитализации имеются изменения как систолической, так и диастолической функции ЛЖ. Согласно полученным нами данным, для больных ОМ характерно уменьшение по сравнению с нормой ФВ (на 9,1%, $p < 0,001$), обусловленное увеличением КСИ (на 9,9%, $p < 0,05$).

Изменения средних показателей, отражающих состояние трансмитрального кровотока, свидетельствовали о наличии у пациентов диастолической дисфункции с увеличением по сравнению со значениями, зафиксированными у практически здоровых лиц, средних параметров PVA ЛЖ в 1,2 раза, ТА ЛЖ на 16,7% и объемного потока предсердного наполнения ViA ЛЖ на 40% (p во всех случаях $< 0,001$), однако без достоверных признаков гиперфункции ЛП по данным показателя AFF.

Выявленные нами изменения параметров систолической функции ЛЖ у больных ОМ зависели от тяжести заболевания (табл. 4.2). Результаты корреляционного анализа свидетельствовали о том, что при более тяжелом течении заболевания начинается дилатация ЛЖ ($r = 0,91$, $p < 0,001$), снижается ФВ ($r = -0,63$, $p < 0,01$) и увеличивается ЧСС ($r = 0,74$, $p < 0,001$).

Проведенный нами анализ показал также наличие у больных ОМ зависимости диастолической дисфункции ЛЖ от КДД ЛЖ. Об этом свидетельствовали выявленные корреляционные зависимости высокой силы между его уровнем и величинами ViA ЛЖ ($r = 0,78$, $p < 0,001$), E/A ЛЖ ($r = -0,71$,

$p < 0,001$), а также средней силы с уровнями PVA ЛЖ ($r = 0,46$, $p < 0,05$), AFF ($r = 0,57$, $p < 0,01$) и ViE ЛЖ ($r = -0,41$, $p < 0,001$).

Анализ индивидуальных изменений диастолической функции ЛЖ показал, что на 10–14 сутки госпитализации у обследованных больных ОМ могут быть выявлены все типы диастолической дисфункции. При этом у 19 пациентов (20,7%) диастолическая дисфункция не определялась. Гипертрофический (релаксационный) тип имел место у 34 пациентов (37,0%) а псевдонормальный — у 20 пациентов (21,7%). У 19 больных (20,6%) изменения анализируемых показателей давали основание диагностировать рестриктивный тип диастолической дисфункции.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных ОМ имеют место нарушения функционального состояния ЛЖ со снижением сократительной активности его миокарда и различными нарушениями диастолического наполнения ЛЖ. Степень выраженности изменений систолической функции ЛЖ у обследованных нами больных коррелировала с тяжестью течения заболевания, а состояние диастолического наполнения во многом определялось КДД ЛЖ. По мере роста КДД в ЛЖ у больных ОМ отмечалось увеличение пиковой скорости предсердного наполнения, объемного кровотока в фазу систолы предсердия, вклада его систолы в диастолическое наполнение ЛЖ и снижение кровотока в фазу раннего диастолического наполнения. Вероятно, увеличение КДД ЛЖ у этой категории больных явилось следствием снижения сократительной активности миокарда ЛЖ и ухудшения условий его опорожнения.

В табл. 4.1 представлены показатели систолической и диастолической функции ЛЖ у обследованных нами больных ОМ через 12 и 24 месяца после перенесенного заболевания.

Как видно из приведенных данных, на протяжении двух лет после перенесенного ОМ у обследованных больных сохранялась более высокая, чем в контрольной группе, ЧСС (через 12 месяцев на 16,6% и через 24 месяца на 14,7%, p в обоих случаях $< 0,001$). Через 12 месяцев у этих пациентов было отмечено небольшое, но статистически подтвержденное и стабильное на протяжении этого периода, увеличение толщины МЖП (на 12,5–14,6%, p по сравнению с нормой в обоих случаях $< 0,001$) при отсутствии статистически значимого изменения толщины ЗСЛЖ. В этот период сохранялось, имевшее место во время ОМ, увеличение КСИ, причем через год наблюдения средняя величина этого показателя превышала не только значение у лиц контрольной группы, но и величину в предыдущие периоды ($p < 0,001$). На протяжении двух лет после перенесенного ОМ отмечалось снижение УИ (через 12 месяцев на 10,1% и через 24 месяца на 13,4%, p по сравнению с уровнем во время ОМ в обоих случаях $< 0,001$) и ФВ (соответ-

Таблица 4.1. Динамика средних величин ($M \pm m$) показателей систолической и диастолической функции левого желудочка сердца у больных острым миокардитом и через 12 и 24 месяца после перенесенного заболевания

Показатели	Здоровые лица (n = 30)	Больные острым миокардитом		
		Острый период (n = 43)	Через 12 месяцев (n = 42)	Через 24 месяца (n = 42)
ЧСС, уд/мин	65,5 ± 1,45	83,5 ± 1,18	76,4 ± 0,8	75,1 ± 0,8
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,001	< 0,001
p ₂				> 0,05
ЗСЛЖ, см	0,94 ± 0,4	0,99 ± 0,009	1,05 ± 0,009	1,06 ± 0,01
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
МЖП, см	0,9 ± 0,04	0,96 ± 0,012	1,08 ± 0,005	1,1 ± 0,009
p		> 0,05	< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,001	< 0,001
p ₂				> 0,05
ПЖ, см	2,2 ± 0,03	2,16 ± 0,03	2,23 ± 0,03	2,28 ± 0,03
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05	< 0,01
p ₂				> 0,05
ЛП, см	3,0 ± 0,03	2,93 ± 0,03	2,92 ± 0,01	2,97 ± 0,01
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
КДИ, мл/м2	67,3 ± 1,42	66,8 ± 0,83	64,6 ± 0,5	65,4 ± 0,5
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05

КСИ, мл/м2	25,8 ± 0,91	28,3 ± 0,6	29,5 ± 0,8	31,8 ± 0,8
p		< 0,05	< 0,05	< 0,001
p ₁			> 0,05	< 0,001
p ₂				< 0,001
УИ, мл/м2	36,1 ± 0,74	36,8 ± 0,7	34,9 ± 0,4	33,6 ± 0,5
p		> 0,05	> 0,05	< 0,01
p ₁			< 0,001	< 0,001
p ₂				> 0,05
ФВ, %	63,5 ± 1,11	57,7 ± 0,7	54,3 ± 0,9	51,4 ± 0,9
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,001	< 0,001
p ₂				< 0,05
PVE ЛЖ, м/с	71,6 ± 2,1	77,1 ± 2,6	71,7 ± 1,4	84,4 ± 1,4
p		> 0,05	> 0,05	< 0,001
p ₁			> 0,05	< 0,05
p ₂				< 0,001
PVA ЛЖ, м/с	37,9 ± 1,36	45,5 ± 1,6	45,7 ± 1,2	44,0 ± 0,6
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
Е/А ЛЖ, ед.	1,81 ± 0,07	1,66 ± 0,05	1,58 ± 0,03	1,93 ± 0,2
p		< 0,05	< 0,001	> 0,05
p ₁			> 0,05	< 0,001
p ₂				< 0,001
IVRT ЛЖ, с	0,07 ± 0,002	0,066 ± 0,002	0,076 ± 0,007	0,071 ± 0,011
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05
p ₁			< 0,001	> 0,05
p ₂				> 0,05

Примечания: p - достоверность различия показателей по сравнению с нормой; p₁ - достоверность различия показателей по сравнению с показателями в остром периоде; p₂ - достоверность различия показателей по сравнению с показателями через 1 год.

Таблица 4.2. Результаты корреляционного анализа зависимостей между показателями функционального состояния левого и правого желудочков сердца у больных острым миокардитом

Связи	Коэффициент корреляции, r	Достоверность коэффициента корреляции, p
КДИ ЛЖ — тяжесть течения ОМ	0,91	< 0,001
ФВ ЛЖ — тяжесть течения ОМ	- 0,63	< 0,01
ЧСС — тяжесть течения ОМ	0,73	< 0,001
КДД ЛЖ — ViA ЛЖ	0,78	< 0,001
КДД ЛЖ — E/A ЛЖ	- 0,71	< 0,001
КДД ЛЖ — PVA ЛЖ	0,46	< 0,05
КДД ЛЖ — AFF ЛЖ	0,57	< 0,01
КДД ЛЖ — ViE ЛЖ	- 0,41	< 0,05

ственно на 5,6% и 10,9%, p в обоих случаях также < 0,001).

Состояние диастолической функции ЛЖ у обследованных больных ОМ на протяжении одного года наблюдения также существенно изменялось. Так, если через один год после ОМ средняя величина соотношения E/A у больных была достоверно ниже нормы (на 12,2%, p < 0,001), то к концу двухлетнего периода наблюдения отмечалось его увеличение по сравнению со значением в остром периоде заболевания на 16,2% (p < 0,001) и его нормализация (p по сравнению с нормой > 0,05). При этом имело место достоверное увеличение средней величины PVE ЛЖ на 13,7% по сравнению с нормой и на 9,5% по сравнению со значением при ОМ, а также увеличение средней величины PVA ЛЖ на 16,1% по сравнению с нормой (p во всех случаях < 0,001). Эти данные, несмотря на нормализацию средней величины соотношения E/A, вероятно, отражали дальнейшее прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ.

Это предположение было подтверждено при анализе индивидуальных типов диастолической дисфункции при двухлетнем наблюдении, результаты которого представлены в табл. 4.3.

Как видно из приведенных данных, структура типов диастолической дисфункции ЛЖ у больных, перенесших ОМ, через год после заболевания не отличалась от таковой в остром периоде заболевания (p по сравнению с состоянием во время ОМ во всех случаях > 0,05). Однако через два года после ОМ у обследованных больных имели место изменения структуры типов диастолической дисфункции по сравнению с исходной. Они состояли в достоверном уменьшении частоты выявления пациентов без нарушений диастолического наполнения ЛЖ с 20,7% до 9,8% за счет увеличе-

Таблица 4.3. Состояние диастолического наполнения левого желудочка сердца у больных острым миокардитом в динамике двухлетнего наблюдения

Тип дисфункции	Больные острым миокардитом					
	В остром периоде		Через 12 мес		Через 24 мес	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Отсутствует	19	20,7	12	13,0	9	9,8*
Нарушения релаксации	34	37,0	38	41,3	34	34,8
Псевдонормальный	20	21,7	26	28,3	20	34,8*
Рестриктивный	19	20,6	16	17,4	19	20,6
ФК СН	1,42±0,03		1,71±0,04*		1,66±0,03*	

Примечания: * достоверность различия показателей по сравнению с первым исследованием < 0,05 - 0,001

ния частоты выявления псевдонормального типа с 21,7% до 34,8% (р в обоих случаях < 0,05).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных, перенесших ОМ, в первый после заболевания год имеются признаки нарушения функционального состояния ЛЖ, отражающие, вероятно, ремоделирование ЛЖ и формирование миокардитического кардиосклероза. Согласно результатам проведенных нами исследований, уже через один год после перенесенного ОМ имело место прогрессирование систолической дисфункции со снижением УИ и ФВ за счет нарастания КСИ с увеличением ЧСС, носящим, вероятно, компенсаторный характер. Эти изменения сохранялись на том же уровне через два года после перенесенного заболевания. Изменения параметров систолической функции при двухлетнем наблюдении за больными, перенесшими ОМ, сопровождалось прогрессирующим ухудшением параметров диастолического наполнения ЛЖ и ростом частоты встречаемости псевдонормального типа диастолической дисфункции. Нарастание ФК СН происходило параллельно нарастанию систолической дисфункции ЛЖ. Его средняя величина была достоверно увеличена уже через один год после ОМ и оставалась на этом уровне ко второму году наблюдения.

4.2. Структурно-функциональные изменения сердца у больных гипотиреозом

Распространенность заболеваний щитовидной железы в последние десятилетия имеет тенденцию к росту (А. И. Голунов и соавт., 1997). Симптоматичная или асимптоматичная гипофункция щитовидной железы имеет место у 5–6% населения (М. Т. МакДермотт, 2001; R. Polikar и соавт., 1993; К. А. Woehev, 1993), а поражение сердечно-сосудистой системы

наблюдается у 70–80% больных первичным гипотиреозом. Это обусловлено тем, что при сниженной функции щитовидной железы происходят изменения в мышце сердца на биохимическом уровне (J. Sengohovsky и соавт., 1998), развиваются нарушения перфузии и иннервации миокарда, изменяется периферический кровоток (О. М. Варламов и соавт., 1992). Данные литературы относительно структурно-функционального состояния желудочков сердца у больных гипотиреозом немногочисленны, противоречивы и в основном касаются изменений функционального состояния ЛЖ (В. В. Аникин и соавт., 1991; Т. Tielens Emile и соавт., 1999).

В связи с этим одной из задач настоящего исследования явилось изучение структурно-функционального состояния желудочков сердца по данным доплерэхокардиографического исследования у больных гипотиреозом. Обследовано 25 больных, в том числе 13 женщин и 12 мужчин (соответственно 52% и 48%) в возрасте от 25 до 60 лет (в среднем $45 \pm 1,2$ года), получавших полную заместительную дозу L-тироксина.

4.2.1. Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом

Результаты доплерэхокардиографического исследования функционального состояния сердца у обследованных больных гипотиреозом представлены в табл. 4.4.

Как видно из приведенных данных, средние величины показателей, отражающих структурное состояние сердца (размеры ЛП, МЖП, ЗСЛЖ, ПЖ, КДР и КСР), а также диаметр аорты у больных гипотиреозом не отличались от таковых у практически здоровых (p по сравнению с нормой во всех случаях $> 0,05$). Не отличались от нормы также средние величины отМЖП, отЗСЛЖ, ОТС, а также ММ ЛЖ и ее индекс (p по сравнению с нормой во всех случаях также $> 0,05$). Однако при отсутствии структурных изменений миокарда у обследованных больных гипотиреозом имело место увеличение по сравнению с нормой средней величины КДНС (на 59,7%, $p < 0,01$), что в первую очередь обусловлено увеличенным почти в 2 раза КДД ЛЖ (соответственно $11,67 \pm 0,54$ мм рт. ст. и $5,92 \pm 0,2$ мм рт. ст., $p < 0,001$) и могло быть причиной начального ремоделирования ЛЖ у этих больных.

Изменения параметров систолической функции ЛЖ у пациентов этой группы по сравнению с нормой также выявлены не были (p по сравнению с нормой во всех случаях $> 0,05$). Однако при этом в группе больных гипотиреозом было отмечено изменение параметров потока в аорте в виде снижения PVa (на 15,5% по сравнению с нормой, $p < 0,01$), увеличения Ta и ATa (соответственно на 20,7% и 62,5%, p в обоих случаях $< 0,001$). Эти

Таблица 4.4. Средние величины ($M \pm m$) показателей функционального состояния желудочков сердца у больных гипотиреозом

Показатели	Здоровые лица (n = 30)	Больные гипотиреозом (n = 25)	Достоверность различия пока- зателей по сравнению с нормой, p
ЧСС, уд/м	67,7 ± 1,1	63,5 ± 2,4	> 0,05
Аорта, см	3,32 ± 0,04	3,29 ± 0,14	> 0,05
ПЖ, см	2,69 ± 0,06	2,55 ± 0,12	> 0,05
ЛП, см	3,43 ± 0,02	3,35 ± 0,16	> 0,05
ЗСЛЖ, см	1,00 ± 0,06	1,06 ± 0,06	> 0,05
МЖП, см	1,10 ± 0,07	1,19 ± 0,05	> 0,05
КДИ, мл/м2	70,2 ± 1,1	64,30 ± 3,91	> 0,05
КСИ, мл/м2	26,3 ± 0,7	22,16 ± 2,90	> 0,05
ФВ, %	62,2 ± 0,7	62,05 ± 3,40	> 0,05
УИ, мл/м	39,00 ± 0,09	35,4 ± 2,26	> 0,05
ОПСС, дин.см-5.с	1422,3 ± 30,0	1253,3 ± 56,7	< 0,01
КДД ЛЖ, мм рт.ст.	5,9 ± 0,2	11,67 ± 0,54	< 0,001
КДД/КДО, мм рт. ст./мл	0,050 ± 0,002	0,105 ± 0,016	< 0,001
КСД ЛЖ, мм рт.ст.	88,45 ± 0,71	104,00 ± 3,71	< 0,001
КСД/КСО, мм рт. ст./мл	1,98 ± 0,04	2,98 ± 0,27	< 0,001
от МЖП, ед	0,46 ± 0,02	0,51 ± 0,02	> 0,05
от ЗСЛЖ, ед	0,43 ± 0,01	0,46 ± 0,03	> 0,05
ОТС, ед	0,46 ± 0,01	0,49 ± 0,02	> 0,05
КДНС, дин/см2	7,5 ± 0,1	11,98 ± 1,35	< 0,01
ММ ЛЖ, г	140,80 ± 4,44	145,2 ± 9,5	> 0,05
инММ ЛЖ, г/м2	75,9 ± 2,2	79,24 ± 4,52	> 0,05
Кровоток в выносящем тракте ЛЖ			
PVa, м/с	1,10 ± 0,02	0,929 ± 0,059	< 0,01
Ta, с	0,290 ± 0,003	0,350 ± 0,016	< 0,001
ATa, с	0,080 ± 0,003	0,130 ± 0,017	< 0,001
Dta, с	0,210 ± 0,003	0,220 ± 0,018	> 0,05
Via, см	21,00 ± 0,50	21,67 ± 1,19	> 0,05
Трансмитральный кровоток			
IVRT ЛЖ, с	0,070 ± 0,002	0,082 ± 0,053	< 0,01
TE ЛЖ, с	0,240 ± 0,005	0,27 ± 0,01	< 0,01
AT ЛЖ, с	0,110 ± 0,003	0,110 ± 0,003	> 0,05
DT ЛЖ, с	0,130 ± 0,004	0,16 ± 0,01	< 0,001
D ЛЖ, с	0,210 ± 0,014	0,130 ± 0,027	< 0,001
TA ЛЖ, с	0,130 ± 0,003	0,160 ± 0,007	< 0,001

1	2	3	4
PVE ЛЖ, м/с	0,740 ± 0,021	0,670 ± 0,053	> 0,05
PVA ЛЖ, м/с	0,420 ± 0,013	0,550 ± 0,035	< 0,001
E/A ЛЖ, ед.	1,78 ± 0,04	1,31 ± 0,15	< 0,001
ViE ЛЖ, см	10,50 ± ±0,29	9,98 ± 0,69	> 0,05
ViA ЛЖ, см	3,43 ± 0,14	5,86 ± 0,51	< 0,001
AFF ЛЖ, %	24,4 ± 0,66	37,17 ± 0,30	< 0,001
Транстрикуспидальный кровоток			
TE ПЖ, с	0,260 ± 0,007	0,300 ± 0,015	< 0,05
AT ПЖ, с	0,120 ± 0,004	0,130 ± 0,017	> 0,05
DT ПЖ, с	0,140 ± 0,005	0,170 ± 0,016	> 0,05
D ПЖ, с	0,200 ± 0,015	0,130 ± 0,028	< 0,05
TA ПЖ, с	0,130 ± 0,003	0,180 ± 0,009	< 0,001
PVE ПЖ, м/с	0,540 ± 0,014	0,500 ± 0,026	> 0,05
PVA ПЖ, м/с	0,33 ± 0,01	0,360 ± 0,015	> 0,05
E/A ПЖ, ед.	1,65 ± 0,04	1,410 ± 0,065	< 0,001
ViE ПЖ, см	8,63 ± 0,29	9,53 ± 0,69	> 0,05
ViA ПЖ, см	3,15 ± 0,15	4,58 ± 0,35	> 0,05
AFF ПЖ, %	26,80 ± 1,02	33,00 ± 2,02	< 0,001
Кровоток в выносящем тракте ПЖ			
PVla, м/с	0,690 ± 0,018	0,710 ± 0,029	> 0,05
Tla, с	0,320 ± 0,003	0,360 ± 0,008	< 0,001
ATla, с	0,160 ± 0,001	0,18 ± 0,01	< 0,05
DTla, с	0,160 ± 0,002	0,18 ± 0,01	> 0,05
Vila, см	14,9 ± 0,4	16,41 ± 0,86	> 0,05

данные могут свидетельствовать о наличии у больных гипотиреозом скрытой систолической дисфункции ЛЖ, вероятно, обусловленной его миокардиальной недостаточностью. Косвенно такой вывод подтверждается тем, что нормальная средняя величина ФВ у пациентов группы имела место при повышенной сократительной активности миокарда ЛЖ по данным показателя КСД/КСО (соответственно $2,98 \pm 0,27$ мм рт. ст./мл и $1,98 \pm 0,04$ мм рт. ст./мл, $p < 0,001$).

Полученные нами данные несколько отличаются от сведений, имеющих в литературе. Мы не выявили значительных структурных изменений сердца в виде дилатации его отделов, снижения сократительной активности миокарда ЛЖ, гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ, которые описаны в работах ряда исследователей (Н. И. Киселева и соавт., 1983; И. В. Гурьева, 1990; О. М. Варламов, 1992).

Несоответствие данных, полученных нами, со сведениями литературы отчасти можно объяснить различиями в обследованных контингентах по давности заболевания и получаемой терапии. На зависимость эхокардиографических и гемодинамических показателей при гипотиреозе от давности заболевания указывали О. М. Варламов и соавт. (1992). Согласно полученным этими авторами данным, при длительности заболевания до пяти лет более характерна гипертрофия МЖП и тоногенная дилатация ЛЖ с сохранением удовлетворительной насосной функции сердца. При длительности гиподисфункции щитовидной железы более пяти лет преобладали процессы миогенной дилатации со снижением параметров систолической функции сердца. Кроме того, необходимо учитывать, что обследованные нами пациенты получали полную заместительную терапию L-тироксинном.

У больных гипотиреозом выявлены также изменения параметров диастолического наполнения ЛЖ. Они состояли в снижении средней величины соотношения E/A на 26,4% по сравнению с нормой за счет увеличения средней величины PVA на 31%, p в обоих случаях $< 0,001$. Отмечено также увеличение вклада систолы ЛП в диастолическое наполнение ЛЖ (увеличение AFF и ViA соответственно на 52,3% и 70,8%, p по сравнению с нормой в обоих случаях $< 0,001$). При этом, как указывалось нами ранее, дилатация ЛП у пациентов этой группы отсутствовала. Для больных гипотиреозом были характерны также изменения временной структуры диастолы ЛЖ в виде удлинения TE ЛЖ и ТА ЛЖ (соответственно на 12,5% и 23,1% по сравнению с нормой, $p < 0,01$ и $< 0,001$) при укорочении D (на 38,1%, $p < 0,01$).

Изменения диастолической функции ЛЖ у пациентов этой группы были обусловлены как нарушениями процессов активного расслабления миокарда ЛЖ (удлинение IVRT на 17,1%, p по сравнению со значением у практически здоровых лиц $< 0,01$), так и снижением конечно-диастолической податливости камеры ЛЖ (увеличение КДД/КДО на 110%, $p < 0,001$) при повышении КДД в 2 раза ($p < 0,05$).

Анализ индивидуальных показателей диастолической функции ЛЖ показал, что описанные изменения, соответствующие диастолической дисфункции по гипертрофическому типу, имели место у 76% больных гипотиреозом. Достоверно реже у пациентов встречались другие типы диастолической дисфункции (рестриктивный у 1, псевдонормальный у 2 больных). Нарушения диастолического наполнения ЛЖ отсутствовали у 4 больных гипотиреозом (16% обследованных). Наличие у большинства пациентов диастолической дисфункции ЛЖ при отсутствии гипертрофии его миокарда, вероятно, свидетельствует о развитии у них кардиомиопатии.

Такой вывод подтверждается наличием у больных гипотиреозом диастолической дисфункции ПЖ, аналогичной таковой в ЛЖ. Снижение величины соотношения Е/А у пациентов этой группы на 14,5% (р по сравнению с нормой < 0,001) сочеталось с увеличением объемного потока в систолу ПП и его вклада в диастолическое наполнение ПЖ (соответственно на 45,4% и 26,9%, р в обоих случаях < 0,001). Изменения временной структуры диастолического наполнения ПЖ, также как и ЛЖ, состояли в увеличении ТЕ ПЖ и ТА ПЖ (соответственно на 13,5% и 30%, р < 0,05 и < 0,001) при укорочении D (на 35,5%, р < 0,05).

Изменения параметров потока в выносящем тракте ПЖ были выражены в меньшей степени, чем в выносящем тракте ЛЖ. Они заключались в увеличении временных характеристик потока (увеличением T_{1a} 12,5% и AT_{1a} на 15%, р по сравнению с нормой < 0,001 и < 0,05) без достоверных изменений его скоростных параметров.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о наличии у 76% больных гипотиреозом, получавших полную заместительную терапию L-тироксинном, кардиомиопатии. Она протекает с однонаправленными изменениями диастолического наполнения обоих желудочков сердца, обусловленными нарушениями процессов активного расслабления их миокарда при сниженной конечно-диастолической податливости камер с компенсаторной гиперфункцией обоих предсердий, без гипертрофии их стенок и дилатации полостей. Наличие изменений параметров кровотока в аорте и легочной артерии при отсутствии изменений показателей систолической функции не позволяет исключить наличия у этих пациентов скрытой систолической дисфункции обоих желудочков.

4.2.2. Взаимодействие желудочков сердца и зависимость показателей их систолической и диастолической функции у больных с гипофункцией щитовидной железы. Математическая модель внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом с начальной сердечной недостаточностью

С целью выявления взаимодействия желудочков сердца и зависимости показателей их систолической и диастолической функции у больных с гипофункцией щитовидной железы был проведен корреляционный анализ зависимостей между показателями доплерэхокардиографического исследования у больных гипотиреозом, результаты которого представлены в табл. 4.5.

Как видно из данных таблицы, параметры насосной функции ЛЖ у больных этой группы зависели от сократительной активности и массы его миокарда. Об этом свидетельствовали прямые корреляционные связи между ФВ и КСД/КСО, ФВ и инММЛЖ (соответственно $r = 0,83$ и $0,58$,

Таблица 4.5. Результаты корреляционного анализа зависимостей между показателям функционального состояния левого и правого желудочков сердца у больных гипотиреозом

Связи	Коэффициент корреляции, r	Достоверность коэффициента корреляции, p
ФВ ЛЖ – КСД/КСО ЛЖ	0,83	< 0,001
ФВ ЛЖ – инММЛЖ	0,58	< 0,01
КСД/КСО – инММЛЖ	0,54	< 0,01
КСД/КСО ЛЖ – КДИ ЛЖ	0,43	0,05
КСД/КСО ЛЖ – КСИ ЛЖ	- 0,77	< 0,001
ФВ ЛЖ – ОПСС	- 0,52	< 0,01
ФВ ЛЖ – PVE ЛЖ	0,68	< 0,01
ФВ ЛЖ – ViE ЛЖ	0,68	< 0,01
ФВ ЛЖ – AFF ЛЖ	- 0,65	< 0,01
ФВ ЛЖ – E/A ЛЖ	0,56	< 0,01
ФВ ЛЖ – КДНС	0,82	< 0,001
КДНС – Pva	0,59	< 0,01
КДНС – Via	- 0,35	< 0,05
КДНС – Та	- 0,32	< 0,05
КСД/КСО ЛЖ – Pva ЛЖ	0,43	< 0,01
КСД/КСО ЛЖ – Via	0,59	< 0,001
ОПСС – PVE ЛЖ	- 0,65	< 0,01
ОПСС – E/A ЛЖ	- 0,59	< 0,01
ОПСС – ViE ЛЖ	- 0,43	< 0,01
ОПСС – AFF ЛЖ	0,49	< 0,01
ОПСС – КДД ЛЖ	0,51	< 0,01
ОПСС – КДНС	- 0,39	< 0,05
инММ ЛЖ – E/A ЛЖ	0,34	< 0,05
инММ ЛЖ – ViE ЛЖ	- 0,35	< 0,05
КСИ ЛЖ – PVE ЛЖ	- 0,55	< 0,01
КСИ ЛЖ – ViE ЛЖ	- 0,59	< 0,01
КСИ ЛЖ – E/A ЛЖ	0,47	< 0,05
ViA ЛЖ – ЛП	0,37	< 0,05
ViA ЛЖ – ЗСЛЖ	0,41	< 0,05
AFF ЛЖ – ЛП	0,49	< 0,05
AFF ЛЖ – МЖП	0,33	< 0,01
AFF ЛЖ – ЗСЛЖ	0,33	< 0,01
AFF ЛЖ – КСИ ЛЖ	0,61	< 0,001
КДНС – PVE ЛЖ	0,55	< 0,05
КДНС – PVA ЛЖ	- 0,55	< 0,05
КДНС – ViA ЛЖ	- 0,48	< 0,01
КДНС – ViE ЛЖ	- 0,63	< 0,001
КДНС – AFF ЛЖ	0,40	< 0,001

1	2	3
инММЛЖ — ViE ПЖ	- 0,37	< 0,05
МЖП — E/A ПЖ	- 0,35	< 0,05
МЖП — ViA ПЖ	0,65	< 0,01
КДД ЛЖ — PVE ПЖ	- 0,38	< 0,05
КДНС ЛЖ — PVE ПЖ	- 0,64	< 0,01
КДНС ЛЖ — PVA ПЖ	- 0,47	< 0,05
КДНС ЛЖ — ViE ПЖ	- 0,64	< 0,01
КДНС ЛЖ — ViA ПЖ	- 0,34	< 0,05
PVE ЛЖ — PVE ПЖ	0,45	< 0,05
PVE ЛЖ — PVA ПЖ	0,44	< 0,05
PVE ЛЖ — ViE ПЖ	0,49	< 0,05
PVE ЛЖ — ViA ПЖ	0,56	< 0,01

$p < 0,001, < 0,01$). При этом между показателями КСД/КСО и инММЛЖ также имела место корреляционная связь средней силы ($r = 0,54, p < 0,01$). Сократительная активность ЛЖ нарастала по мере увеличения КДИ ($r = 0,43, p < 0,05$) и уменьшалась по мере увеличения КСИ ($r = -0,77, p < 0,05$), что не исключает участие механизма Франка—Старлинга в компенсации параметров насосной функции ЛЖ у больных этой группы. При этом у больных гипотиреозом имела место обратная корреляционная связь средней силы между величинами ФВ и ОПСС ($r = -0,52, p < 0,01$). Нарастание ОПСС у больных этой группы сопровождалось снижением ФВ, на поддержание которой направлено повышение его сократительной активности за счет гипертрофии миокарда ЛЖ и его дилатации с включением механизма Франка—Старлинга. Однако на этом этапе дилатация ЛЖ, согласно нашим данным, не оказывает существенного влияния на ФВ ЛЖ, о чем свидетельствует отсутствие корреляционной связи между величинами ФВ и КДИ.

Еще одним фактором, влияющим на величину ФВ, согласно данным корреляционного анализа, было состояние диастолического наполнения ЛЖ. Между ФВ и показателями диастолической функции ЛЖ были выявлены прямые корреляционные связи в основном средней силы: между ФВ и PE ($r = 0,68$), ФВ и ViE ($r = 0,68$), ФВ и AFF ($r = -0,65$), ФВ и E/A ($r = 0,56$) (p во всех случаях $< 0,01$). Эти данные позволяют утверждать, что характер диастолического наполнения ЛЖ в раннюю фазу у больных гипотиреозом связан с его ФВ.

Выявлена прямая сильная корреляционная связь между ФВ и КДНС ($r = 0,82, p < 0,001$), что подтверждает возможное влияние на этот показатель изменений состояния диастолического наполнения ЛЖ. Величины КДНС также оказывали существенное влияние на параметры потока в выносящем тракте ЛЖ. Об этом свидетельствовали корреляционные связи

средней силы между этим показателем и пиковой скоростью, объемным кровотоком в аорте и его временем (соответственно $r = 0,59; -0,35$ и $-0,32$, $p < 0,01$; $< 0,05$ и $< 0,05$). Эти данные демонстрируют, что по мере нарастания КДНС ЛЖ увеличивается пиковая скорость в аорте, но его объемный кровоток снижается за счет сокращения времени. Одной из причин нарушения кровотока в выносящем тракте ЛЖ, возможно, является повышенная сократимость его миокарда. Об этом свидетельствуют корреляционные связи средней силы между величинами КСД/КСО и PVA ЛЖ ($r = 0,43$, $p < 0,001$) и ее Via ($r = 0,59$, $p < 0,001$).

Вероятно также, что параметры диастолической функции ЛЖ у пациентов этой группы были во многом обусловлены его постнагрузкой, об этом свидетельствует наличие корреляционных связей средней силы между ОПСС и показателями диастолического наполнения ЛЖ (PVE ЛЖ $r = -0,65$; E/A, $r = -0,59$; ViE ЛЖ, $r = -0,43$; AFF, $r = 0,49$, p во всех случаях $< 0,01$). От уровня ОПСС зависели также КДД ЛЖ и его КДНС ($r = 0,51$ и $-0,39$, p соответственно $< 0,01$ и $< 0,05$).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что состояние насосной функции ЛЖ у больных гипотиреозом определяется в первую очередь сократительной способностью его миокарда, зависящей от массы миокарда, степени дилатации и КДНС ЛЖ. Кроме того, ФВ ЛЖ у больных гипотиреозом была связана с параметрами диастолического наполнения ЛЖ в раннюю фазу, которые отчасти определялись нарастанием ОПСС. Вероятно, одной из причин диастолической дисфункции ЛЖ у этих больных было ухудшение условий опорожнения ЛЖ.

Кроме того, на параметры диастолической функции ЛЖ оказывали влияние структурные изменения миокарда. При этом величины, характеризующие ранний диастолический поток, коррелировали с инММЛЖ (E/A, ViE ЛЖ соответственно $r = 0,34$ и $-0,35$, p в обоих случаях $< 0,05$), КСИ (PVE, ViE и E/A ЛЖ $r = -0,55; -0,59; -0,47$, p соответственно $< 0,01$, $< 0,01$ и $< 0,05$) и ФВ, что описывалось ранее. Величина ViA ЛЖ коррелировала с размерами ЛП и ЗСЛЖ (соответственно $r = 0,37$ и $0,41$, p в обоих случаях $< 0,05$), а AFF — с размерами ЛП, МЖП, ЗСЛЖ и КСИ (соответственно $r = 0,49; 0,33; 0,33$ и $0,61$; $p < 0,05 - < 0,001$). На оба потока диастолического наполнения ЛЖ оказывал влияние уровень КДНС ЛЖ, о чем свидетельствовали корреляционные связи средней силы между величиной этого показателя и величинами PVE, PVA, ViA, ViE и AFF ЛЖ (соответственно $r = 0,55; -0,55; -0,48; -0,63$ и $0,40$; $p < 0,05 - < 0,001$).

На параметры диастолического наполнения ЛЖ у больных гипотиреозом статистически значимое влияние оказывали структурные изменения сердца, и в частности, инММЛЖ, степень гипертрофии МЖП, увеличе-

ния КДД и КДНС ЛЖ. Так, величина инММЛЖ была связана с ViE ПЖ ($r = -0,37$; $p < 0,05$), величина МЖП с E/A и ViA ПЖ (соответственно $r = -0,35$ и $0,65$; $p < 0,05$ и $< 0,01$), КДД ЛЖ с PVE ПЖ ($r = -0,38$, $p < 0,05$), а КДНС ЛЖ с PVE, PVA, ViE и ViA ($r = -0,64$; $-0,47$; $-0,64$ и $-0,34$; $p < 0,01$; $< 0,05$; $< 0,01$ и $< 0,05$). Эти результаты подтверждают взаимодействие желудочков при формировании СН у больных с кардиопатией на фоне гипотиреоза.

О наличии взаимодействия между желудочками свидетельствовали также связи между величинами, характеризующими потоки в ЛЖ и ПЖ. Так, выявлены корреляционные связи между величинами PVE в ЛЖ и ПЖ ($r = 0,45$; $p < 0,05$), PVA ($r = 0,44$; $p < 0,05$), ViE ($r = 0,49$; $p < 0,05$) и ViA ($r = 0,56$; $p < 0,01$).

Таким образом, проведенный корреляционный анализ не только в основном подтвердил выводы, сделанные нами ранее, но также дал возможность уточнить некоторые детали формирования дисфункции сердца у больных гипотиреозом. Данные корреляционного анализа свидетельствуют о том, что одной из ведущих причин как систолической, так и диастолической дисфункции ЛЖ у этих пациентов является ухудшение опорожнения ЛЖ, обусловленное повышением ОПСС. По данным корреляционного анализа, по мере роста ОПСС у больных гипотиреозом появляются признаки ремоделирования ЛЖ с их направленностью в сторону гипертрофии и дилатации ЛЖ с повышенной сократительной активностью его миокарда. Гипертрофический тип диастолического наполнения ЛЖ, характерный для больных гипотиреозом, на этом этапе в первую очередь также связан с условиями опорожнения ЛЖ. Изменения функционального состояния ПЖ аналогичны таковым в ЛЖ и связаны с его структурными и функциональными изменениями.

Для исключения влияния случайных причин из разрабатываемой математической модели внутрисердечной гемодинамики у больных с гипотиреозом был проведен параметрический дисперсионный анализ (Analysis of Variances, ANOVA). Суть ANOVA заключается в расчленении общей вариации данных на части и сравнении полученных частных дисперсий. При этом предполагается, что если вариация представляет собой случайную выборку из нормально распределенной генеральной совокупности, то величины всех дисперсий должны оказаться приблизительно пропорциональными степеням свободы, с которыми они вычисляются. В этом случае каждую из них можно рассматривать как приближенное выражение генеральной дисперсии, свободное от постоянной погрешности. Допускается, следовательно, что расхождение между ними может быть лишь случайным. Таким образом, здесь выдвигается “нулевая гипотеза” и дей-

стве изучаемого фактора может быть доказано лишь опровержением этой гипотезы. Она окажется опровергнутой, если расхождение величин дисперсий выходят за известные пределы при данном числе степеней свободы и принятой величине доверительной вероятности.

Иными словами, "...при проведении ANOVA сравниваются дисперсии, обусловленные случайными причинами, с дисперсией вызываемой наличием некоторого фактора. Если они значимо различаются, то фактор оказывает статистически значимое влияние на исследуемую переменную. Отличие считается значимым, если расчетные значения критерия Фишера F (отношение межгрупповой дисперсии к внутригрупповой) будет больше табличного, взятого с заданным уровнем значимости и степенями свободы ($m - 1$) и $m(n - 1)$ " (С. Н. Лапач и соавт., 2000).

Результаты параметрического дисперсионного анализа ANOVA у больных гипотиреозом представлены в табл. 4.6. Анализировались связи

Таблица 4.6. Результаты сравнительного дисперсионного анализа статистически значимых зависимостей между показателями функционального состояния левого и правого желудочков сердца у больных гипотиреозом

Связи	Дисперсия 1	Дисперсия 2	F расч.	F крит.
ФВ ЛЖ — КСД\КСО ЛЖ	126,67	0,98	434,67	4,20
ФВ ЛЖ — инММЛЖ	126,67	305,3	8,22	4,20
ФВ ЛЖ — ОПСС	126,67	963,04	48,92	4,20
ФВ ЛЖ — АФФ ЛЖ	126,67	0,00037	478,55	4,20
ФВ ЛЖ — КДНС ЛЖ	126,67	27,235	262,099	4,20
КСД/КСО ЛЖ — инММЛЖ	0,98	305,296	284,405	4,20
КСД/КСО ЛЖ — КДИ ЛЖ	0,98	762,42	2,886	4,20
АФФ ЛЖ — ОПСС	0,0037	963,035	236	4,20
РЕ ЛЖ — ОПСС	0,324	963,035	232,255	4,20
КДНС ЛЖ — ОПСС	27,14	963,035	188,51	4,20
ViE ЛЖ — КДНС ЛЖ	4,75	27,14	1,17	4,20
ViA ЛЖ — КДНС ЛЖ	1,62	27,14	22,07	4,20
ViA ПЖ — КДНС ЛЖ	1,72	27,14	28,40	4,20
ViE ПЖ — КДНС ЛЖ	6,76	27,14	2,64	4,20
ViE ЛЖ — КСИ ЛЖ	4,75	83,35	17,17	4,20
АФФ ЛЖ — КСИ ЛЖ	0,0037	83,35	72,68	4,20
ViA ЛЖ — ViE ЛЖ	3,04	7,21	88,41	4,20
ViA ПЖ — МЖП	1,72	0,045	9,54	4,20

с высоким уровнем достоверности, на которых базировались выводы о состоянии внутрисердечной гемодинамики у больных этой группы.

Из данных таблицы видно, что “нулевая гипотеза” не подтверждена для большинства анализируемых зависимостей, о чем свидетельствует значительное превышение критического F. Таким образом, ANOVA подтвердил неслучайный характер большинства выявленных нами связей. Исключение составили связи между величинами КСД/КСО и КДИ ЛЖ, а также ViE ПЖ и КДНС ЛЖ. В обоих случаях расчетные F были меньше критического F (соответственно 2,89 и 2,64 против 4,20). В связи с этим из дальнейшего анализа эти критерии исключены.

Таблица 4.7. Результаты регрессионного анализа показателей функционального состояния левого и правого желудочков сердца у больных гипотиреозом

Y	X	Уравнения регрессии зависимостей	Графс.
ФВ ЛЖ	КСД/КСО ЛЖ	$Y = 34,57 + 9,48 x$	29,87
ФВ ЛЖ	инММЛЖ	$Y = 79,97 - 0,202 x$	1,425
ФВ ЛЖ	ОПСС	$Y = 87,28 - 0,019 x$	4,858
ФВ ЛЖ	AFF ЛЖ	$Y = 106 - 121,56 x$	9,778
ФВ ЛЖ	Е/А ЛЖ	$Y = 48,68 + 11,128 x$	6,025
ФВ ЛЖ	КДНС ЛЖ	$Y = 83,997 - 1,667 x$	19,667
КСД/КСО	инММЛЖ	$Y = 3,55 - 0,057 x$	0,134
AFF ЛЖ	ОПСС	$Y = 0,228 + 0,000096 x$	4,111
PVE ЛЖ	ОПСС	$Y = 2,707 - 0,01 x$	6,962
КДНС ЛЖ	ОПСС	$Y = 3,65 + 0,067 x$	2,45
ViA ЛЖ	КДНС ЛЖ	$Y = 4,286 + 0,099 x$	2,56
ViA ПЖ	КДНС ЛЖ	$Y = 2,915 + 0,14 x$	3,75
AFF ЛЖ	КСИ ЛЖ	$Y = 0,26 + 0,004 x$	7,73
ViE ЛЖ	КСИ ЛЖ	$Y = 13,30 - 0,142 x$	7,088
ViA ПЖ	МЖП	$Y = - 0,169 + 4,02 x$	9,58
Математическая модель	$\Phi В = 51,12 - 0,14 КДНС - 5,58 МЖП - 1,04 КСИ - 0,013 ОПСС + 3,99 КСД/КСО + 3,98 PVE - 7,4 ViA ЛЖ + 1,52 ViE ЛЖ + 159,05 AFF ЛЖ + 2,64 ViA ПЖ$		

В табл. 4.7 представлены результаты регрессионного анализа и созданные на его основе модели внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом.

Анализ описательных моделей внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом будет представлен далее. Однако уже предварительный просмотр результатов свидетельствует о том, что параметры внутрисер-

дечной гемодинамики при этой кардиопатии зависели от ОПСС, КДНС ЛЖ и выраженности гипертрофии миокарда.

4.3. Структурно-функциональные изменения камер сердца у больных с хронической алкогольной интоксикацией

Привычка к употреблению алкоголя в неорганизованной популяции мужчин 40–59 лет достигает 88,9% (А. М. Калинина и соавт., 1988). Согласно данным Л. А. Жукова и соавт. (1983), А. П. Савченко и соавт. (1988), И. Ю. Захарова и соавт. (1989), среди лиц, злоупотребляющих алкоголем, наблюдается более частое, чем в популяции, развитие СН.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что алкогольная кардиомиопатия является одной из наиболее изученных с точки зрения нарушений внутрисердечной гемодинамики. Показано, что у больных с хронической алкогольной интоксикацией отмечается поражение обоих желудочков сердца с преимущественным поражением ПЖ. Это касается как систолической, так и диастолической его функций (Ю. С. Соболев и соавт., 1989; А. С. Сметнев и соавт., 1988). Однако необходимо отметить, что комплексная оценка параметров внутрисердечной гемодинамики у этого контингента ранее не проводилась

В связи с этим нами изучено состояние систолической и диастолической функции ПЖ и ЛЖ сердца у лиц с хронической алкогольной интоксикацией. Обследовано 29 мужчин в возрасте $46,4 \pm 1,2$ года в среднем, наличие хронической алкогольной интоксикации у которых подтверждено тестами САГЕ, ПАС, определением константы по О.Б. Жаркову и В.С. Моисееву. Подробная клиническая характеристика обследованных больных представлена в главе 2.

4.3.1. Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической алкогольной интоксикацией

Средние величины показателей внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической алкогольной интоксикацией представлены в табл. 4.8.

Как видно из приведенных данных, у больных с хронической алкогольной интоксикацией были выявлены изменения не только функционального состояния ЛЖ и ПЖ, но и структурные изменения сердца. Они состояли в небольшой, но статистически значимой дилатации аорты ($3,5 \pm 0,06$ см против $3,32 \pm 0,04$ см у лиц контрольной группы, $p < 0,01$) и ПЖ ($3,2 \pm 0,1$ см против $2,6 \pm 0,04$ см, $p < 0,001$).

У больных этой группы было отмечено увеличение по сравнению со значением в контрольной группе УИ на 16,2% ($< 0,05$) и ФВ на 9% ($< 0,05$). Вероятно, это обусловлено повышением сократительной активности ми-

окарда ЛЖ, о чем свидетельствовал рост среднего показателя КСД/КСО в 1,5 раза ($< 0,001$). У пациентов также наблюдались признаки начальной дилатации ЛЖ по данным анализа средней величины КДР, которая превышала норму на 4,3% ($< 0,05$), однако без увеличения КДИ (p по сравнению с нормой $> 0,05$). Согласно данным анализа средних величин МЖП, ЗСЛЖ, отМЖП, отЗСЛЖ, ММЛЖ и инММЛЖ у больных этой группы ГЛЖ отсутствовала (p по сравнению с нормой во всех случаях $> 0,05$), однако имело место увеличение на 77,2% средней величины КДНС ЛЖ (p по сравнению с нормой $< 0,05$).

Изменения показателей систолической функции сопровождались существенными нарушениями кровотока в аорте со снижением пиковой скорости аортального потока на 19,1% и ее интеграла на 18,8% при увеличении общего времени на 13,9% и времени ускорения потока на 25% (p во всех случаях $< 0,001$).

Таким образом, у больных с хронической алкогольной интоксикацией скоростные параметры кровотока в аорте снижались при увеличении ФВ ЛЖ. Вероятно, эти особенности отчасти обусловлены небольшим расширением аорты.

Изменения временной структуры диастолы ЛЖ состояли в увеличении времени систолы ЛП (на 15,3%, p по сравнению с нормой $< 0,001$) без изменения временных параметров раннего диастолического наполнения. Были выявлены также существенные изменения скоростных и объемных характеристик диастолического наполнения ЛЖ: увеличение по сравнению с нормой пиковой скорости и объемного потока в систолу ЛП (соответственно на 16,7% и 36,7%, p в обоих случаях $< 0,001$) и уменьшение пиковой скорости и объемного потока раннего диастолического наполнения ЛЖ (соответственно на 27% и 35,4%, p в обоих случаях $< 0,001$). При этом закономерно снизилась средняя величина показателя Е/А (на 37,6% по сравнению с нормой, $p < 0,001$) и увеличилась АFF (на 55,7%, $p < 0,001$).

Анализ показателей трансмитрального кровотока обнаружил наличие у больных этой группы нарушений активного расслабления миокарда ЛЖ (увеличение IVRT на 24,3%, p по сравнению со значением у лиц контрольной группы $< 0,001$) и снижение конечно-диастолической податливости его камер (увеличение средней величины показателя КДД/КДО на 80%, $p < 0,001$).

Изменения диастолического наполнения ПЖ у больных с хронической алкогольной интоксикацией были аналогичны таковым в ЛЖ. Для этих пациентов также было характерно снижение величины соотношения Е/А (на 23,6%, p по сравнению с нормой $< 0,05$) при уменьшении пиковой скорости потока раннего диастолического наполнения и ее интеграла (соответственно на 22,2% и 17,8%, $p < 0,001$ и $< 0,05$) и увеличении объемного потока в си-

Таблица 4.8. Средние величин ($M \pm m$) показателей функционального состояния левого и правого желудочков сердца у больных с хронической алкогольной интоксикацией

Показатели	Здоровые лица (n = 27)	Больные, злоупотребля- ющие алкоголем (n=29)	Достоверность различия показателей по сравнению с нормой, p
ЛП, см	3,43 ± 0,02	3,580 ± 0,011	> 0,05
МЖП, см	1,10 ± 0,07	1,10 ± 0,05	> 0,05
ЗСЛЖ, см	1,00 ± 0,06	0,98 ± 0,04	> 0,05
Аорта, см	3,32 ± 0,04	3,50 ± 0,06	< 0,05
ЧСС, уд/мин	6,67 ± 1,10	70,7 ± 3,0	> 0,05
УИ, мл/м ²	39,0 ± 0,9	45,3 ± 2,4	> 0,05
КДР, см	5,08 ± 0,03	5,32 ± 0,10	< 0,05
КСР, см	3,33 ± 0,03	3,3 ± 0,1	> 0,05
КДИ, мл/м ²	70,2 ± 1,1	71,4 ± 3,1	> 0,05
КСИ, мл/м ²	26,3 ± 0,7	23,6 ± 2,3	> 0,05
ФВ, %	62,2 ± 0,7	67,8 ± 1,7	< 0,05
КДД ЛЖ, мм. рт. ст.	5,92 ± 0,20	10,70 ± 0,68	< 0,001
КДД/КДО, мм рт ст/мл	0,050 ± 0,002	0,09 ± 0,01	< 0,001
КСД ЛЖ, мм. рт. ст.	88,45 ± 0,71	111,6 ± 2,8	< 0,001
КСД/КСО мм рт ст/мл	1,98 ± 0,04	3,03 ± 0,25	< 0,001
Трансмитральный поток			
IVRT, с	0,070 ± 0,002	0,087 ± 0,004	< 0,001
PVE ЛЖ, м/с	0,740 ± 0,021	0,540 ± 0,034	< 0,001
ViE ЛЖ, см	10,50 ± 0,29	7,8 ± 0,4	< 0,001
TE ЛЖ, с	0,240 ± 0,005	0,250 ± 0,008	> 0,05
AT ЛЖ, с	0,110 ± 0,003	0,110 ± 0,005	> 0,05
D ЛЖ, с	0,210 ± 0,014	0,120 ± 0,025	< 0,001
PVA ЛЖ, м/с	0,420 ± 0,013	0,490 ± 0,024	< 0,01
Vi A ЛЖ, см	3,43 ± 0,14	4,69 ± 0,25	< 0,001
TA ЛЖ, с	0,130 ± 0,003	0,150 ± 0,003	< 0,001
E/A ЛЖ, ед	1,78 ± 0,04	1,11 ± 0,07	< 0,001
AFF ЛЖ, %	24,4 ± 0,66	37,9 ± 1,57	< 0,001
Кровоток в выносящем тракте ЛЖ			
PVa, м/с	1,100 ± 0,019	0,89 ± 0,03	< 0,001
Vi a, см	21,0 ± 0,5	17,06 ± 0,62	< 0,001
Ta, с	0,290 ± 0,003	0,330 ± 0,007	< 0,001
AT a, с	0,080 ± 0,003	0,100 ± 0,005	< 0,001

1	2	3	4
Транстрикуспидальный кровоток			
PVE ПЖ, м/с	0,540 ± 0,014	0,420 ± 0,015	< 0,001
Vi E ПЖ, см	8,63 ± 0,29	7,09 ± 0,43	< 0,05
TE ПЖ, с	0,260 ± 0,007	0,270 ± 0,016	> 0,05
AT ПЖ, с	0,120 ± 0,004	0,120 ± 0,008	> 0,05
TA ПЖ, с	0,140 ± 0,005	0,18 ± 0,01	< 0,05
D ПЖ, с	0,200 ± 0,015	0,096 ± 0,018	< 0,001
PVA ПЖ, м/с	0,33 ± 0,01	0,34 ± 0,02	> 0,05
ViA ПЖ, см	3,15 ± 0,15	4,11 ± 0,44	< 0,05
E/A ПЖ, ед	1,65 ± 0,04	1,26 ± 0,08	< 0,05
Кровоток в выносящем тракте ПЖ			
PV Ia, м/с	0,690 ± 0,018	0,730 ± 0,033	> 0,05
Vi Ia, см	14,9 ± 0,4	15,46 ± 0,91	> 0,05
T Ia, с	0,320 ± 0,003	0,320 ± 0,014	> 0,05
AT Ia, с	0,160 ± 0,001	0,14 ± 0,08	> 0,05

столу ПП (на 30,3%, $p < 0,05$). Изменения временной структуры диастолы ПЖ, также, как и в ЛЖ, касались только времени потока А (его увеличение на 28,6%, $p < 0,001$) и D (укорочение на 52%, $p < 0,001$).

Выявленные нами вышеуказанные изменения диастолической функции ЛЖ в целом согласуются с результатами ранее проведенных исследований (А. А. Польшковский и соавт., 1997). Необходимо отметить, что эти изменения сопровождалось небольшим, но статистически подтвержденным, расширением ПЖ (на 23,1%, $p < 0,001$). При этом, несмотря на изменения функционального состояния ПЖ, изменений кровотока в его выносящем тракте выявлено не было. У пациентов этой группы временные и скоростные параметры кровотока в легочной артерии не отличались от таковых у лиц контрольной группы (p во всех случаях $> 0,05$). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что дилатация ПЖ у этих пациентов носит компенсаторный характер, обеспечивает включение закона Франка—Старлинга ПЖ для компенсации его скрытой недостаточности.

Таким образом, анализ показателей доплерэхокардиографических исследований у больных с хронической алкогольной интоксикацией дал возможность выявить особенности нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных с кардиомиопатией такого генеза. Для этих пациентов характерна скрытая систолическая дисфункция как ЛЖ, так и ПЖ. Компенсация кровотока в выносящих трактах обоих желудочков у больных этой группы достигается по-разному: в ЛЖ — за счет повышения сократи-

мости его миокарда, в ПЖ — через включение механизма Франка—Старлинга при умеренной его дилатации. Диастолическая дисфункция обоих желудочков носит однонаправленный характер и свидетельствует о нарушениях процессов, как активного расслабления их миокарда, так и о повышенной жесткости камер ЛЖ и ПЖ с извращением соотношения пиковых скоростей их раннего и позднего диастолического наполнения при возрастании роли предсердий в диастолическом наполнении соответствующих желудочков. В целом, полученные нами данные не противоречат сведениям литературы (А. А. Польшковский и соавт., 1997). Однако параметры кровотоков в выносящих трактах обоих желудочков изучались нами впервые, что позволило предположить включение различных механизмов компенсации дисфункции ЛЖ и ПЖ.

4.3.2. Взаимодействие желудочков сердца и зависимость показателей их систолической и диастолической функции у больных с хронической алкогольной интоксикацией. Математическая модель внутрисердечной гемодинамики у больных алкоголизмом с начальной сердечной недостаточностью

С целью выявления функционального взаимодействия желудочков сердца и зависимости показателей их систолической и диастолической функции у больных с кардиопатией на фоне хронической алкогольной интоксикации был проведен корреляционный анализ зависимостей между показателями доплерэхокардиографического исследования, результаты которого представлены в табл. 4.9.

Как видно из приведенных данных, ФВ ЛЖ у обследованных больных зависела от толщины стенок ЛЖ, о чем свидетельствовали прямые корреляционные связи средней силы между ее величиной и величинами МЖП, ЗСЛЖ, отМЖП, отЗСЛЖ и ОТС (r соответственно 0,57; 0,61; 0,74; 0,65 и 0,76, $p < 0,01$ — $< 0,001$). Интересно отметить, что масса миокарда ЛЖ не оказывала существенного влияния на ФВ ЛЖ (p коэффициентов корреляции связей между ФВ и ММЛЖ и инММЛЖ в обоих случаях $> 0,05$). Согласно данным проведенного анализа, ФВ ЛЖ у больных с хронической алкогольной интоксикацией зависела также от сократительной способности его миокарда ($r = 0,39$, $p < 0,05$) и уменьшалась по мере увеличения КСИ ($r = -0,36$, $p < 0,05$).

Параметры сократительной способности миокарда ЛЖ у больных анализируемой группы, согласно данным корреляционного анализа, были взаимосвязаны с размерами его стенок (прямые корреляционные связи в основном средней силы между КСД/КСО и ЗСЛЖ, отМЖП, отЗСЛЖ, ОТС (r соответственно 0,51; 0,43; 0,50 и 0,51, $p < 0,05$ — $< 0,01$)). Выявлена также прямая корреляционная связь средней силы между величинами

Таблица 4.9. Результаты корреляционного анализа зависимостей между показателями функционального состояния левого и правого желудочков сердца у больных с хронической алкогольной интоксикацией

Связи	Коэффициент корреляции,г	Достоверность коэффициента корреляции, р
ФВ ЛЖ — МЖП	0,57	< 0,01
ФВ ЛЖ — ЗСЛЖ	0,61	< 0,01
ФВ ЛЖ — отМЖП	0,74	< 0,01
ФВ ЛЖ — отЗСЛЖ	0,65	< 0,001
ФВ — ОТС	0,76	< 0,001
ФВ ЛЖ — КСД/КСО ЛЖ	0,39	< 0,05
ФВ ЛЖ — КСИ ЛЖ	-0,63	< 0,05
КСД/КСО ЛЖ — ЗСЛЖ	0,51	< 0,05
КСД/КСО ЛЖ — МЖП	0,43	< 0,05
КСД/КСО ЛЖ — ЗСЛЖ	0,50	< 0,01
КСД/КСО ЛЖ — ОТС ЛЖ	0,51	< 0,01
КСД/КСО ЛЖ — ЧСС	0,51	< 0,05
КДИ ЛЖ — КСД/КСО ЛЖ	-0,83	< 0,001
КДИ ЛЖ — PVA ЛЖ	-0,82	< 0,001
КДД\КДО ЛЖ — AFF ЛЖ	0,93	< 0,001
КДНС — AFF ЛЖ	0,98	< 0,001
КДИ ЛЖ — КДО ЛЖ	-0,34	< 0,05
IVRT ЛЖ — ЛП	0,60	< 0,01
IVRT ЛЖ — МЖП	0,59	< 0,01
IVRT ЛЖ — AFF ЛЖ	0,37	< 0,05
КДД/КДО ЛЖ — КДНС	0,93	< 0,01
ФВ ЛЖ — ViE ЛЖ	0,50	0,01
ПЖ — ViE ЛЖ	0,36	< 0,05
ПЖ — E/A ЛЖ	-0,48	< 0,05
ПЖ — ViA ЛЖ	0,58	< 0,01
ViE ЛЖ — PVA ПЖ	0,35	< 0,05
ViE ЛЖ — ViE ПЖ	0,55	< 0,01
ViE ЛЖ — E/A	-0,37	< 0,05

КСД/КСО и ЧСС ($r = 0,51$, $p < 0,05$), что, вероятно, отражало влияние на сократимость ЛЖ активации СНС. При этом, увеличение полости ЛЖ ассоциировалось со снижением сократимости миокарда ЛЖ (обратная сильная корреляционная связь, $r = -0,83$, $p < 0,001$).

Таким образом, результаты проведенного нами корреляционного анализа свидетельствуют о том, что параметры насосной функции ЛЖ у больных с хронической алкогольной интоксикацией зависели от состояния стенок ЛЖ и сократимости его миокарда. Сократительная активность ЛЖ

определялась также параметрами стенок ЛЖ, включением СНС и снижалась при дилатации полости ЛЖ.

Параметры диастолической функции ЛЖ у обследованных больных с хроническим алкоголизмом зависели от состояния стенок ЛЖ, их КДНС, жесткости и дилатации полости ЛЖ (см. табл. 4.9). Сильные корреляционные связи (p во всех случаях $< 0,001$) выявлены между величинами КДИ и PVA ($r = -0,82$), КДД/КДО и AFF ($r = 0,93$), КДНС и AFF ($r = 0,98$). Эти результаты, с одной стороны, свидетельствовали о том, что по мере увеличения КДНС ЛЖ и его жесткости растет вклад систолы ЛП в диастолическое наполнение ЛЖ, то есть, усугубляются признаки диастолической дисфункции по гипертрофическому типу. С другой стороны, увеличение размеров полости ЛЖ приводит к увеличению пиковой скорости потока в раннюю фазу, что может отражать как уменьшение признаков гипертрофической дисфункции, так и свидетельствовать о псевдонормализации трансмитрального потока. Вероятно, в этом случае скорее можно говорить об уменьшении признаков диастолической дисфункции, так как увеличение размеров полости ЛЖ в данной группе не сопровождалось изменениями величин показателя IVRT (p коэффициента корреляции связи между величинами этих показателей $> 0,05$). Отчасти полученные результаты можно объяснить тем, что рост КДИ ЛЖ сопряжен со снижением КДНС ЛЖ ($r = -0,34$, $p < 0,05$) и тем самым может способствовать оптимизации его диастолического наполнения.

Определенный интерес представляет анализ зависимостей связей величин показателей IVRT, а также КДД/КДО, отражающих соответственно процессы активного расслабления миокарда ЛЖ и жесткость его камер. Величина IVRT ЛЖ была взаимосвязана с размерами ЛП ($r = 0,60$, $p < 0,01$) и МЖП ($r = 0,59$, $p < 0,01$), ее значение оказывало влияние на AFF ЛЖ ($r = 0,37$, $p < 0,05$). Результаты, отражающие зависимость активного расслабления ЛЖ от выраженности ГЛЖ в области перегородки и его влияния на дилатацию ЛП и гиперфункцию, свидетельствуют, что утолщение МЖП у этих больных отчасти способствует нарушению процессов активного расслабления миокарда ЛЖ, что сопровождается дилатацией ЛП и его гиперфункцией с увеличением вклада его систолы в диастолическое наполнение ЛЖ.

Результаты проведенного нами корреляционного анализа показали, что на величину показателя КДД/КДО оказывала влияние только величина КДНС ($r = 0,93$, $p < 0,001$).

Параметры насосной функции ЛЖ были взаимосвязаны с параметрами его диастолической функции, о чем свидетельствовало наличие кор-

реляционной связи средней силы между величинами ФВ и ViE ЛЖ ($r = 0,50$, $p < 0,01$).

Параметры диастолической функции ПЖ были взаимосвязаны как со структурными параметрами ЛЖ, ЛП и ПЖ, так и состоянием его диастолической функции. Так, согласно проведенному анализу, расширение ПЖ было связано со снижением пиковой скорости потока Е и величины соотношения Е/А (r соответственно $-0,36$ и $-0,48$, p в обоих случаях $< 0,05$) и увеличением пиковой скорости потока А и его объемного потока (r соответственно $0,58$ и $0,54$, p в обоих случаях $< 0,01$). Практически аналогичные взаимосвязи выявлены между размерами ЛП и показателями диастолической функции ПЖ: положительные корреляционные связи между его величинами и величинами PVA ПЖ, а также ViE ПЖ и отрицательная корреляционная связь с величиной соотношения Е/А (r соответственно $0,35$; $0,55$ и $-0,37$, $p < 0,05$; $< 0,01$ и $< 0,05$).

Для доказательства неслучайного характера связей между показателями внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической алкогольной интоксикацией нами проведен параметрический дисперсионный анализ

Таблица 4.10. Результаты сравнительного дисперсионного анализа статистически значимых зависимостей между показателями функционального состояния левого и правого желудочков сердца у больных с хронической алкогольной интоксикацией

Связь	Дисперсия 1	Дисперсия 2	F _{расч.}	F _{расч.}
МЖП — ПЖ	0,058	0,506	211,44	211,44
МЖП — ЛП	0,058	0,37	404,1	404,1
МЖП — КДИ	0,058	271,33	510,26	510,26
МЖП — КСИ	0,058	144,69	97,97	97,97
МЖП — PVE	0,058	0,00045	446,40	446,40
МЖП — IVRT	0,058	0,061	0,016	0,016
ПЖ — КДИ	0,51	0,03	103,47	103,47
ПЖ — PVA	0,51	0,015	353,95	353,95
ЛП — ViA ЛЖ	0,51	1,57	31,36	31,36
ФВ — МЖП	82,69	0,506	1505,89	1505,89
ФВ — ЗСЛЖ	82,69	0,42	1511,02	1511,02
КСД/КСО — ЧСС	1,68	287,3	473,89	473,89
КСД/КСО — МЖП	1,68	0,058	60,47	60,47
ЛП — IVRT	0,37	0,0045	852,6	852,6
КСД — IVRT	210	0,0045	1538,27	1538,27
PVA — КДИ	0,0015	271,33	481,3	481,3
AFF — КДД/КДО	0,0064	0,0038	212	212
КСД/КСО — КДД/КДО	1,69	0,0038	133,1	133,1

ANOVA, результаты которого представлены в табл. 4.10. Анализировались связи с высоким уровнем достоверности, на которых базировались выводы о состоянии внутрисердечной гемодинамики у больных с этой патологией.

Из данных таблицы видно, что “нулевая гипотеза” не подтверждена для большинства анализируемых зависимостей, о чем свидетельствует значительное превышение расчетных для них F критического F. Таким образом, ANOVA подтвердил неслучайный характер большинства выявленных нами связей. Исключение составила связь между величинами МЖП и IVRT (расчетный F меньше критического F, соответственно 0,016 и 4,02). В связи с этим из дальнейшего анализа эти критерии исключены.

В табл. 4.11 представлены результаты регрессионного анализа и созданные на его основе модели внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической алкогольной интоксикацией. Анализ описательных моде-

Таблица 4.11. Результаты регрессионного анализа показателей функционального состояния левого и правого желудочков сердца у больных с хронической алкогольной интоксикацией

Y	X	Уравнения регрессии зависимостей	F _{расч.}	F _{крит.}
ПЖ	МЖП	$Y = 2,4 + 0,84X$	2,29	0,14
ЛП	МЖП	$Y = 2,48 + X$	4,88	0,036
КДИ	МЖП	$Y = 65,84 + 5,12X$	0,147	0,705
КСИ	МЖП	$Y = 19,20 + 4,04X$	0,17	0,68
IVRT	МЖП	$Y = 0,58 + 5,76X$	7,66	0,416
IVRT	PE	$Y = 0,67 - 0,12X$	0,68	0,416
ПЖ	КДИ	$Y = 1,8 + 0,84X$	6,18	0,0195
ПЖ	РА	$Y = 2,9 + 0,23X$	0,07	0,73
ПЖ	Via ЛЖ	$Y = 2,9 + 0,22X$	0,72	0,79
ФВ	МЖП	$Y = 70,4 - 2,39X$	0,604	0,749
ФВ	ЗСЛЖ	$Y = 76,21 - 8,57X$	1,01	0,32
КСД/КСО	ЧСС	$Y = -1,37 + 0,06X$	27,7	0,36
КСД/КСО	МЖП	$Y = 3,44 - 0,32X$	0,09	0,77
IVRT	ЛП	$Y = 0,04 + 0,01X$	3,97	0,06
IVRT	КСД	$Y = 0,05 + 0,003X$	1,02	0,32
AFF	КДД/КДО	$Y = 0,295 + 0,93X$	25,9	3,32
КСД/КСО	КДД/КДО	$Y = 1,66 + 15,2X$	26,27	3,02
Математическая модель		ФВ= 54,18 - 1,32 ПЖ -2,01 ЛП +0,12 КДИ - 38,99 IVRT ЛЖ + 7,91 МЖП -12,45 ЗСЛЖ +6,31КСД/КСО + 0,06 ЧСС - 104,56 КДД/КДО + 26,33 AFF ЛЖ		

лей внутрисердечной гемодинамики у больных с этой кардиомиопатией также будет представлен далее.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наличии у больных с некоронарогенными заболеваниями миокарда и начальной СН, не превышающей II ФК NYHA, нарушений внутрисердечной гемодинамики с изменениями параметров систолической и диастолической функций желудочков сердца, взаимосвязь между которыми при различных кардиомиопатиях несколько различаются, что будет анализироваться в последующих главах.

ГЛАВА 5

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Основное внимание кардиологов при изучении функционального состояния сердца уделяется его ЛЖ, а недостаточная изученность функционального состояния ПЖ связана с определенными методологическими трудностями его визуализации (Н. И. Шиллер и М. А. Осипов, 1993; Н. Feigenbaum, 1993). Согласно литературным данным, состояние диастолической функции ПЖ и ЛЖ в определенной степени взаимозависимы вследствие их анатомической общности и общности кровоснабжения (V. I. Clyne и соавт., 1989; W. P. Santamore и соавт., 1998; С. М. Yu и соавт., 1990). Существует мнение, что причиной диастолической дисфункции ПЖ является утолщение МЖП (S. Chan и соавт., 1996). Данные относительно этого вопроса также противоречивы, хотя большинство исследователей приходят к мнению, что диастолическая дисфункция ПЖ является предиктором прогноза и симптомов СН. В литературе имеются противоречивые сведения об изменениях диастолического наполнения ПЖ при СН (А. Hubalewska-Hola и соавт., 1996; С. М. Yu и соавт., 1996). Функциональное состояние ПЖ, а также взаимосвязь изменений ЛЖ и ПЖ при начальной СН ранее не изучались.

В связи с этим одной из задач нашего исследования явилось изучение структурно-функционального состояния камер сердца у больных ИБС.

**5.1. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных
хроническими формами ишемической болезни сердца**

В табл. 5.1 представлены изменения систолической и диастолической функции ЛЖ у больных атеросклеротическим кардиосклерозом и стабильной стенокардией в зависимости от ФК NYHA.

Как видно из приведенных данных, у больных СН I ФК NYHA изменения средних величин показателей систолической функции ЛЖ по сравнению с нормой практически отсутствовали (p во всех случаях $> 0,05$). Однако при этом имело место достоверное увеличение по сравнению со значением в контрольной группе сократительной активности его миокарда по данным изменения средней величины показателя КСД/КСО (соответственно $1,98 \pm 0,04$ мм рт. ст. /мл² и $2,4 \pm 0,1$ мм рт. ст./мл², $p < 0,001$).

Изменения средних показателей систолической функции ЛЖ у больных с II ФК NYHA были более значимыми. У пациентов этой группы имело место достоверное снижение по сравнению со значением в груп-

Таблица 5.1. Средние величины ($M \pm m$) показателей функционального состояния левого и правого желудочков сердца у больных ишемической болезнью сердца с начальной сердечной недостаточностью

Показатели	Здоровые лица (n = 30)	Больные ИБС	
		I группа (n = 132)	группа (n = 73)
ЧСС, уд/м	67,7 ± 1,1	63,3 ± 0,8	68,8 ± 1,4
p		< 0,001	> 0,05
p ₁			< 0,001
Аорта, см	3,32 ± 0,04	3,43 ± 0,04	3,43 ± 0,05
p		> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05
ПЖ, см	2,69 ± 0,06	2,60 ± 0,04	2,66 ± 0,06
p		> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05
ЛП, см	3,43 ± 0,02	3,54 ± 0,06	3,64 ± 0,09
p		> 0,05	< 0,05
p ₁			> 0,05
ЗСЛЖ, см	1,0 ± 0,06	3,53 ± 0,06	3,64 ± 0,09
p		> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05
МЖП, см	1,1 ± 0,07	1,08 ± 0,02	1,33 ± 0,03
p		< 0,05	< 0,001
p ₁			< 0,05
КДИ, мл/м ²	70,2 ± 1,1	66,5 ± 1,7	70,3 ± 2,5
p		> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05
КСИ, мл/м ²	26,3 ± 0,7	26,2 ± 1,2	31,0 ± 1,8
p		> 0,05	< 0,05
p ₁			< 0,05
ФВ, %	62,2 ± 0,7	61,25 ± 1,1	57,05 ± 1,4
p		> 0,05	< 0,001
p ₁			< 0,05
УИ, мл/м ²	39,0 ± 0,09	40,26 ± 0,10	39,17 ± 0,12
p		> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05
МОК, л	4,67 ± 0,12	4,94 ± 0,14	4,92 ± 0,21
p		> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05
ОПСС, дин. см-5.с	1422,3 ± 30	1755,7 ± 55,11	1822,74 ± 77,38
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05

Примечания: p — достоверность различия показателей по сравнению с нормой;
p₁ — достоверность различия показателей по сравнению с I группой

1	2	3	4
КДД ЛЖ, мм рт.ст	5,9 ± 0,2	11,56 ± 0,29	13,91 ± 1,06
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			< 0,05
КДД/КДО, мм рт.ст/мл	0,05 ± 0,002	0,095 ± 0,004	0,122 ± 0,016
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			> 0,05
КСД ЛЖ, мм рт. ст.	88,45 ± 0,71	101,89 ± 1,16	106,18 ± 1,87
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			< 0,05
КСД/КСО, мм рт. ст./мл	1,98 ± 0,04	2,39 ± 0,10	2,20 ± 0,16
p		< 0,001	> 0,05
P ₁			> 0,05
отМЖП, ед	0,46 ± 0,02	0,50 ± 0,014	0,534 ± 0,021
p		> 0,05	< 0,01
P ₁			> 0,05
отЗСЛЖ, ед.	0,43 ± 0,01	0,418 ± 0,01	0,422 ± 0,01
p		> 0,05	> 0,05
P ₁			> 0,05
ОТС, ед.	0,46 ± 0,01	0,459 ± 0,011	0,478 ± 0,014
p		> 0,05	> 0,05
P ₁			> 0,05
КДНС ЛЖ, дин/см ²	7,5 ± 0,1	13,18 ± 0,53	18,31 ± 1,77
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			< 0,01
ММ ЛЖ, г	140,8 ± 4,44	168,85 ± 5,59	168,38 ± 7,33
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			> 0,05
инММ ЛЖ, г/м ²	75,9 ± 2,2	85,38 ± 2,62	86,37 ± 3,46
p		< 0,01	< 0,05
P ₁			> 0,05
PVa, м/с	1,10 ± 0,02	1,01 ± 0,02	0,95 ± 0,03
p		< 0,05	< 0,05
P ₁			> 0,05
Ta, с	0,29 ± 0,003	0,33 ± 0,004	0,35 ± 0,01
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			< 0,05
ATa, с	0,08 ± 0,003	0,10 ± 0,004	0,12 ± 0,007
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			< 0,01
DTa, с	0,21 ± 0,003	0,23 ± 0,004	0,23 ± 0,004
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			> 0,05
Via, см	21,00 ± 0,5	21,17 ± 0,4	20,46 ± 0,68
p		> 0,05	> 0,05
P ₁			> 0,05

Продолжение таблицы 5.1.

1	2	3	4
IVRT ЛЖ, с	$0,07 \pm 0,002$	$0,098 \pm 0,003$	$0,108 \pm 0,005$
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05
TE ЛЖ, с	$0,24 \pm 0,005$	$0,27 \pm 0,005$	$0,26 \pm 0,006$
p		< 0,01	< 0,01
p ₁			> 0,05
AT ЛЖ, с	$0,11 \pm 0,003$	$0,095 \pm 0,002$	$0,100 \pm 0,004$
p		< 0,001	< 0,05
p ₁			> 0,05
DT ЛЖ, с	$0,13 \pm 0,004$	$0,17 \pm 0,005$	$0,16 \pm 0,007$
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05
D ЛЖ, с	$0,21 \pm 0,014$	$0,136 \pm 0,011$	$0,104 \pm 0,017$
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05
TA ЛЖ, с	$0,13 \pm 0,003$	$0,149 \pm 0,003$	$0,156 \pm 0,006$
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05
PVE ЛЖ, м/с	$0,74 \pm 0,021$	$0,55 \pm 0,014$	$0,54 \pm 0,22$
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05
PVA ЛЖ, м/с	$0,42 \pm 0,013$	$0,622 \pm 0,015$	$0,680 \pm 0,022$
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,05
E/A ЛЖ, ед	$1,78 \pm 0,04$	$0,93 \pm 0,033$	$0,87 \pm 0,059$
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05
ViE ЛЖ, см	$10,50 \pm 0,29$	$8,87 \pm 0,238$	$8,547 \pm 0,407$
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05
ViA ЛЖ, см	$3,43 \pm 0,14$	$5,89 \pm 0,164$	$6,515 \pm 0,222$
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,05
AFF ЛЖ, %	$24,4 \pm 0,66$	$39,8 \pm 0,7$	$43,8 \pm 1,3$
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,001
TE ПЖ, с	$0,26 \pm 0,007$	$0,289 \pm 0,005$	$0,290 \pm 0,008$
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05
AT ПЖ, с	$0,12 \pm 0,004$	$0,114 \pm 0,003$	$0,115 \pm 0,006$
p		> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05

1	2	3	4
DT ПЖ, с	$0,14 \pm 0,005$	$0,176 \pm 0,005$	$0,168 \pm 0,008$
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			> 0,05
D ПЖ, с	$0,20 \pm 0,015$	$0,137 \pm 0,1$	$0,097 \pm 0,015$
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			> 0,05
TA ПЖ, с	$0,13 \pm 0,003$	$0,166 \pm 0,004$	$0,173 \pm 0,006$
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			> 0,05
PVE ПЖ, м/с	$0,54 \pm 0,014$	$0,439 \pm 0,01$	$0,406 \pm 0,013$
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			< 0,05
PVA ПЖ, м/с	$0,33 \pm 0,01$	$0,379 \pm 0,009$	$0,422 \pm 0,015$
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			< 0,001
E/A ПЖ, ед	$1,65 \pm 0,04$	$1,207 \pm 0,035$	$1,003 \pm 0,043$
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			< 0,001
ViE ПЖ, см	$8,63 \pm 0,29$	$7,994 \pm 0,201$	$7,740 \pm 0,317$
p		> 0,05	> 0,05
P ₁			> 0,05
ViA ПЖ, см	$3,15 \pm 0,15$	$4,480 \pm 0,134$	$5,039 \pm 0,177$
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			< 0,05
AFF ПЖ, %	$26,80 \pm 1,02$	$35,9 \pm 0,9$	$38,7 \pm 1,7$
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			> 0,05
PVla, м/с	$0,69 \pm 0,018$	$0,732 \pm 0,014$	$0,721 \pm 0,02$
p		> 0,05	> 0,05
P ₁			> 0,05
Tla, с	$0,32 \pm 0,003$	$0,337 \pm 0,005$	$0,343 \pm 0,010$
p		< 0,01	< 0,05
P ₁			> 0,05
ATla, с	$0,16 \pm 0,001$	$0,139 \pm 0,004$	$0,136 \pm 0,005$
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			> 0,05
DTla, с	$0,16 \pm 0,002$	$0,199 \pm 0,004$	$0,205 \pm 0,006$
p		< 0,001	< 0,001
P ₁			> 0,05
Vila, см	$14,9 \pm 0,4$	$16,328 \pm 0,318$	$15,236 \pm 0,525$
p		< 0,01	> 0,05
P ₁			> 0,05

пе практически здоровых лиц средней величины ФВ (соответственно $57,1 \pm 1,4\%$ и $62,2 \pm 0,7\%$, $p < 0,001$). Значение этого показателя у пациентов с II ФК NYHA было также достоверно ниже, чем у пациентов с I ФК (на $6,9\%$, $p < 0,05$). В этой группе имело место также достоверное увеличение как по сравнению с нормой, так и со значением у обследуемых первой группы КСИ (в обоих случаях на $17,8\%$, $p < 0,05$). При этом среднее значение КСД достоверно превышало таковое в контрольной группе у пациентов обеих групп (соответственно на $15,2\%$ и $20,0\%$, p в обоих случаях $< 0,001$) при более высокой его величине у пациентов второй группы ($p < 0,05$).

Интересно отметить, что в отличие от первой группы, у пациентов второй группы по данным анализа показателя КСД/КСО не было выявлено повышения по сравнению с нормой сократительной активности миокарда ЛЖ ($p > 0,05$). Средняя величина ЧСС также не отличалась в этой группе от ее значения у практически здоровых лиц (соответственно $68,8 \pm 1,4$ уд/мин и $67,7 \pm 1,1$ уд/мин, $p > 0,05$).

Таким образом, анализ состояния систолической функции ЛЖ у больных с начальными проявлениями СН показал их различия в зависимости от ФК NYHA. При I ФК NYHA имели место неизменные по сравнению с нормой ее параметры при компенсаторном, вероятно, повышении сократительной активности миокарда ЛЖ, что может свидетельствовать о наличии скрытой систолической дисфункции. Одной из причин повышенной сократимости миокарда у пациентов с минимально выраженными признаками СН может быть увеличение ММ ЛЖ с эксцентрической ГЛЖ. ММ ЛЖ у больных этой группы была больше, чем у пациентов контрольной группы на $20,0\%$ ($p < 0,001$), индекс массы миокарда также превышал норму (на $12,5\%$, $p < 0,01$). Об эксцентрическом характере гипертрофии свидетельствовало увеличение средней величины толщины МЖП (на $13,6\%$, $p < 0,05$) однако без увеличения средней величины отМЖП (p по сравнению с нормой $> 0,05$).

У больных со II ФК NYHA отмечалось снижение ФВ при неизменном СИ. Уменьшение величины этого показателя, согласно нашим данным, происходило за счет увеличения КСИ вследствие увеличения КСД. В этой группе отмечались нормальные величины показателя КСД/КСО, отражающего сократительную активность миокарда ЛЖ, при более выраженной гипертрофии МЖП. Средняя величина этого показателя превышала такую как у лиц контрольной группы, так и у пациентов первой группы (соответственно на $20,9\%$ и $6,4\%$, $p < 0,001$ и $< 0,05$), что, вероятно, отражало истощение механизмов компенсации, характерных для пациентов первой группы.

Изменения показателей насосной функции ЛЖ у пациентов с начальными проявлениями СН нашли свое подтверждение также в изменениях параметров кровотока в аорте. При сохранении объемного аортального кровотока на уровне такового у лиц контрольной группы, у пациентов обеих групп имела место тенденция к снижению его пиковой скорости по сравнению с нормой (соответственно на 8,1% и 13,6%, p в обоих случаях $< 0,05$, между группами $> 0,05$). В обеих группах были выявлены также изменения временных характеристик аортального потока, достоверно более выраженные у пациентов второй группы. Так, время аортального потока у больных СН первой и второй групп было увеличено соответственно на 13,8% и 20,7% (p по сравнению с нормой в обоих случаях $< 0,001$, p между группами $< 0,05$), а АТ_а — на 25,0% и 50,0% (p по сравнению с нормой в обоих случаях $< 0,001$, между группами $< 0,01$). Средние величины ДТ в обеих группах превышали норму на 9,5% (p по сравнению с нормой $< 0,001$, между группами $> 0,05$). Эти изменения также свидетельствовали о снижении насосной функции ЛЖ у больных с СН II ФК NYHA и подтверждали ее наличие у пациентов с I ФК.

Изменения временной структуры диастолы ЛЖ у пациентов с СН I и II ФК NYHA носили в основном однонаправленный характер, однако были выражены в большей степени у пациентов второй группы. Длительность IVRT у пациентов обеих групп была увеличена по сравнению со значением у лиц контрольной группы соответственно на 40,0% и 51,3% (p в обоих случаях $< 0,001$, между группами $> 0,05$), а ТЕ на 12,5% и 8,3% (p соответственно $< 0,05$ и $< 0,001$, между группами $< 0,05$). Увеличение ТЕ происходило при укорочении АТ (соответственно на 13,6% и 9,1%, $p < 0,001$ и $< 0,05$, p между группами $> 0,05$) и удлинении ДТ (соответственно на 30,8% и 23,1%, p в обоих случаях $< 0,001$, между группами $< 0,05$). Время D у пациентов обеих групп было снижено в одинаковой степени (на 35,2% и 50,5%, p по сравнению с нормой в обоих случаях $< 0,001$, между группами $> 0,05$). У пациентов обеих групп имело место также удлинение по сравнению с нормой ТА соответственно на 14,6% и 20% (p в обоих случаях $< 0,001$, между группами $> 0,05$).

Средние величины PVE и объемных потоков в фазу раннего наполнения ЛЖ в обеих группах были снижены в одинаковой степени (соответственно на 25,6% и 29,9%, 15,5% и 18,6%, p по сравнению с нормой во всех случаях $< 0,001$, между группами $> 0,05$). Средние же величины PVA и объемных потоков в систолу предсердий были более высокими у пациентов II группы (соответственно на 9,3% и 10,6%, p в обоих случаях $< 0,05$). При этом средние величины, характеризующие параметры потока А, превышали норму у пациентов первой группы в 1,5 раза (PVA) — 1,7 ра-

за (ViA) и у пациентов второй группы соответственно в 1,6 и 1,9 раза (p во всех случаях $< 0,001$).

Изменения соотношения пиковых скоростей сопровождалось изменениями по сравнению с нормой величины коэффициента E/A, который у обследованных больных с I и II ФК NYHA был снижен соответственно на 47,8% и 51,1% (p по сравнению с нормой в обоих случаях $< 0,001$) при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий (p между группами $> 0,05$).

Изменения соотношения объемных потоков в фазах раннего и предсердного наполнения ЛЖ нашло свое отражение также в изменении по сравнению с нормой средней величины показателя AFF, отражающего вклад систолы ЛП в диастолическое наполнение ЛЖ. Величина этого показателя у лиц первой группы превышала норму на 63,1%, а второй группы — на 79,5% (p в обоих случаях $< 0,001$). Среднее значение этого показателя у лиц второй группы превышало таковое у пациентов первой группы на 10% ($p < 0,01$), что сопровождалось достоверным увеличением переднезаднего размера ЛП по сравнению с нормой (на 6,1%, $p < 0,05$), чего не отмечалось у пациентов первой группы.

Итак, проведенный нами анализ средних величин показателей диастолической функции ЛЖ у больных с начальными проявлениями СН I и II ФК NYHA показал, что для пациентов обеих групп характерна диастолическая дисфункция с извращением соотношения пиков, удлинением IVRT, изменениями временной структуры диастолы и увеличением вклада систолы ЛП в диастолическое наполнение ЛЖ, что соответствует так называемому гипертрофическому типу диастолического наполнения согласно классификации R. A. Nishimura и соавт. (1994). Эти нарушения были более значимыми у больных с СН II ФК NYHA и сопровождалась небольшой, но статистически подтвержденной дилатацией ЛП, чего не отмечалось у пациентов с СН I ФК NYHA.

Одной из причин, приводящей к развитию диастолической дисфункции ЛЖ у больных с начальной СН, может быть увеличение КДНС, сопряженное с увеличением КДД ЛЖ. Средняя величина КДНС ЛЖ у больных обеих группы превышала норму соответственно в 2,1 и 2,5 раза, а КДД ЛЖ — в 2,2 и 2,0 раза (p по сравнению с нормой в обоих случаях $< 0,001$, между группами $> 0,05$). Отмечалось также увеличение средних величин показателя КДД/КДО (соответственно 2,4 и 1,8 раза, p по сравнению с нормой в обоих случаях $< 0,001$, между группами $> 0,05$).

Анализ состояния диастолической функции ПЖ у больных с начальными проявлениями СН показал его тождественность таковому в ЛЖ. Так, для обследованных больных обеих групп были характерны изменения временной структуры диастолы в виде удлинения TE соответственно

на 11,2% и 11,5% за счет удлинения ДТ на 25,7% и 20,0% (р по сравнению с нормой во всех случаях $< 0,001$). При этом достоверных различий между анализируемыми показателями в группах больных с I и II ФК NYHA выявлено не было (р во всех случаях $> 0,05$).

Изменения потоков раннего и предсердного наполнения ПЖ у больных обеих анализируемых групп были также аналогичны таковым в ЛЖ. Они состояли в снижении параметров пика Е и увеличении пика А, более выраженных у больных второй группы. Пиковая скорость потока раннего наполнения была снижена по сравнению с нормой соответственно на 18,7% и 24,8% (р по сравнению с нормой в обоих случаях $< 0,001$, между группами $< 0,05$), однако снижение средних величин его объемных потоков по сравнению с нормой в обеих группах статистически не подтверждено (р в обоих случаях $> 0,05$).

Изменения характеристик потока А ПЖ у больных с СН были более выраженными при II ФК NYHA. Пиковая скорость его была повышена на 14,8% у больных с I ФК и на 27,8% у больных со II ФК (р по сравнению с нормой и между группами $< 0,001$). Увеличенными по сравнению с нормой были также объемные потоки предсердного наполнения ПЖ (соответственно на 42,9% и 60,0%, р по сравнению с нормой в обоих случаях $< 0,001$, между группами $< 0,05$).

Изменения параметров потоков диастолического наполнения ПЖ сопровождались закономерным уменьшением соотношения Е/А, средняя величина которого была снижена на 26,8% у больных с I ФК NYHA и на 39,2% со II ФК (р по сравнению с нормой и между группами во всех случаях $< 0,001$). У больных обеих групп было выявлено также увеличение АФФ на 34,7% и 45,2% (р в обоих случаях $< 0,001$, р между группами $> 0,05$). Извращение средних величин параметров потоков А и Е ПЖ свидетельствовало о гиперфункции ПП, что сопровождалось характерным для подобной ситуации ростом средних величин показателя АФФ ПЖ (соответственно на 34,0% и 44,4%, р по сравнению с нормой в обоих случаях $< 0,001$, между группами $> 0,05$).

Наряду с нарушениями диастолической функции ПЖ, у обследованных больных были выявлены изменения кровотока в его выносящем тракте, одинаково выраженные у пациентов обеих групп (р между группами во всех случаях $> 0,05$). При сохранении на нормальном уровне пиковой скорости кровотока в легочной артерии в обеих группах имело место увеличение его времени (соответственно на 5,3% и 6,9%, р по сравнению с нормой $< 0,01$ и $< 0,05$) за счет удлинения ДТ ПЖ соответственно на 24,4% и 28,2% при укорочении АТ ПЖ на 13,1% и 15,0% (р по сравнению с нормой во всех случаях $< 0,001$). Вероятно, эти данные могли свидетельствовать о на-

личии скрытой недостаточности насосной функции ПЖ у больных с начальной СН.

Итак, полученные нами данные свидетельствуют о том, что при начальной СН имеют место нарушения диастолического наполнения не только ЛЖ, но и ПЖ, которые в обоих желудочках носят однонаправленный характер и протекают по типу нарушений релаксации (гипертрофический тип). Согласно результатам проведенных нами исследований, изменения насосной функции ЛЖ и ПЖ выявляются уже при СН I ФК NYHA и могут быть определены по изменению кровотоков в их выносящих трактах. Сохранение нормальных параметров ФВ ЛЖ у больных с I ФК NYHA обеспечивается повышенной сократительной активностью его миокарда. В случае II ФК при отсутствии компенсаторного повышения сократимости миокарда ЛЖ определяется небольшое, но статистически значимое снижение его ФВ.

5.2. Критерии диагностики начальной систолической дисфункции левого и правого желудочков сердца

Ведущей причиной СН является снижение МОС вследствие снижения насосной функции ЛЖ. В типичном случае СН, обусловленная систолической дисфункцией ЛЖ, характеризуется уменьшением ФВ менее 45% (Б. А. Сидоренко, 1995). Долгое время считалось, что ФВ является чувствительным маркером систолической дисфункции ЛЖ, изменения величины которого удастся выявить задолго до появления клинических симптомов и признаков левожелудочковой СН (E. Braunwald и соавт., 1992; E. Chesler и соавт., 1993). Появившиеся в 1980-е годы сообщения об отсутствии снижения величины этого показателя у 45–50% больных с симптоматической СН позволили предположить наличие у них диастолической дисфункции, изучению которой в последнее время уделялось большое внимание (J. Sefago и соавт., 1992; E. Vuson и соавт., 1995). В современной литературе преобладают исследования, посвященные изучению систолической функций ЛЖ при патологии сердечно-сосудистой системы, базирующиеся на анализе таких показателей, как ФВ, фракция укорочения, размеры полости ЛЖ в систолу и диастолу. В настоящее время имеет место парадоксальная ситуация: внимание исследователей приковано к диастолической функции, тогда как механизмы развития систолической дисфункции и критерии ее ранней диагностики практически не изучаются. Однако, если в случаях со сниженной, не превышающей 45%, ФВ наличие систолической дисфункции является бесспорным, то столь бесспорно отсутствие систолической дисфункции при более высоких ФВ?

Определение нарушений насосной функции ПЖ еще более затруднительно. Существующие способы их диагностики (радионуклидная правосторонняя вентрикулография, выявление дилатации ПЖ при рентгенологическом или доплерэхокардиографическом исследовании) имеют существенные методические и методологические недостатки (Л. Г. Воронков и соавт., 1999; В. К. Гаврисюк и А. И. Ячник, 1997; Н. Feigenbaum, 1993).

Согласно полученным нами данным, у больных с начальной СН имеют место изменения параметров потоков в выносящих трактах ЛЖ и ПЖ, что расценивалось как проявление скрытой систолической дисфункции соответствующих желудочков. В связи с этим были предложены, подтвержденные патентами Украины № 43179 и № 43180, критерии ранней диагностики систолической дисфункции ЛЖ и ПЖ, состоящие в проведении доплерэхокардиографического исследования сердца с определением параметров кровотока в выносящих трактах ЛЖ и ПЖ. Систолическая дисфункция ЛЖ диагностируется при снижении максимальной скорости кровотока в аорте до 1,0 м/с и менее, а ПЖ — при сокращении времени ускорения кровотока в легочной артерии до 0,15 мс и менее.

С помощью этого способа было обследовано 168 больных с хроническими формами ИБС в сочетании с начальной СН (110 больных I ФК NYHA и 58 больных II ФК) и 60 практически здоровых лиц различного возраста, прослежены закономерности в изменении предлагаемых критериев при начальной СН, выявлены специфичные для этого синдрома пределы их численных значений. В качестве диагностических критериев выбраны величины, которые обеспечивали максимальное количество истинно положительных и истинно отрицательных результатов при минимальном количестве ложно положительных результатов.

Таблица 5.2. Средние величины показателей насосной функции левого желудочка и кровотока в аорте у больных с сердечной недостаточностью и практически здоровых лиц

Показатели	Здоровые лица (n = 60)	Больные ИБС с СН		% правильной диагностики **
		I ФК NYHA (n = 110)	II ФК NYHA (n = 58)	
КДИ, мл/м ²	70,2 ± 1,1	66,5 ± 1,7	70,9 ± 2,5	
ФВ, %	62,2 ± 1,1	61,3 ± 1,1	56,8 ± 1,5*	11,3
PVa, м/с	1,1 ± 0,02	1 ± 0,02*	0,95 ± 0,03*	80,4

Примечания: * достоверность различия показателей по сравнению с нормой < 0,05.

** при значении для фракции выброса менее 50% и максимальной скорости аортального потока 1,0 м/с и менее.

В таблицах 5.2 и 5.3 представлены результаты доплерэхокардиографического исследования сердца у больных с начальной СН и практически здоровых лиц, обследованных согласно предлагаемым способам в сравнении со способами-прототипами.

Как видно из табл. 5.2, точность предлагаемого способа диагностики систолической дисфункции ЛЖ по скорости кровотока в аорте достоверно выше, чем по величине ФВ (соответственно 11,3% и 80,4%, $p < 0,001$). Этим достигается положительный эффект Патента.

Таблица 5.3. Средние величины показателей функционального состояния правого желудочка у больных с начальной сердечной недостаточностью и практически здоровых лиц

Показатели	Здоровые лица (n = 60)	Больные ИБС с СН		% правильной диагностики **
		I ФК NYHA (n = 110)	II ФК NYHA (n = 58)	
Размер ПЖ, см	2,6 ± 0,06	2,6 ± 0,04	2,6 ± 0,06	24,4
АТла, мс	0,16 ± 0,001	0,14 ± 0,003*	0,13 ± 0,005*	79,8

Примечания: * достоверность различия показателей по сравнению с нормой < 0,001.

** при значении времени ускорения потоков выносящем тракте ПЖ 0,15 с и менее или размере ПЖ 2,8 см и более.

Из данных табл. 5.3 видно, что точность диагностики систолической дисфункции ПЖ по времени ускорения потока в легочной артерии достоверно выше по сравнению со способом, базирующемся на определении его размера (соответственно 24,4% и 79,8%, $p < 0,001$).

Ранее эти критерии, а также другие параметры кровотока в выносящих трактах ПЖ и ЛЖ для диагностики систолической дисфункции ЛЖ и ПЖ не использовались.

5.3. Взаимодействия желудочков сердца и зависимость показателей их систолической и диастолической функций у больных с начальной сердечной недостаточностью коронарогенного генеза. Факторы, влияющие на функциональное состояние камер сердца.

Согласно современным данным (О. И. Жаринов, 2000; S. Lik и соавт., 1993; W. P. Santamore и соавт., 1998), анатомическая общность, выраженность гипертрофии миокарда, особенно в области МЖП, перикардиальное ограничение и ишемия являются основными факторами, через которые реализуется межжелудочковое взаимодействие. Вопрос о функциональной взаимосвязи обоих желудочков сердца изучен не достаточно.

Данные по этому вопросу немногочисленны и противоречивы. Так, В. А. Азизов и Р. Р. Джамилев (1998) показали наличие диссоциации насосной функции у больных постинфарктным кардиосклерозом. Согласно полученным ими данным, равномерное снижение насосной функции обоих желудочков развивается только при переходе к IV ФК NYHA. М. У. Непейн и соавт. (1998) показали наличие диссоциации типов диастолической дисфункции ЛЖ и ПЖ у больных с рестриктивным типом диастолического наполнения ЛЖ. По мнению О. И. Жаринова и соавт. (1999), изменения ЛЖ и ПЖ развиваются одновременно.

Для изучения взаимосвязи изменений величин, отражающих состояние диастолического наполнения ЛЖ и ПЖ, был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в табл. 5.4. Для облегчения восприятия материала в таблице указаны только статистически значимые коэффициенты корреляции. Корреляционный анализ не включал величины, между которыми имеют место математические зависимости (например, ФВ, КДО и КСО).

Целью проведенного анализа было определение факторов, оказывающих влияние на функциональное состояние желудочков сердца, выявление наличия функционального взаимодействия ЛЖ и ПЖ сердца.

Согласно полученным нами данным, у обследованных больных с СН I и II ФК NYHA ФВ ЛЖ зависела только от сократительной активности миокарда, о чем свидетельствовала корреляционная связь средней силы между его величиной и величинами показателя КСД/КСО ($r = 0,69$, $p < 0,001$). Эти данные дают основание предположить, что при начальной СН ведущим механизмом, поддерживающим состояние насосной функции ЛЖ, является повышение инотропизма его миокарда, а не включение зависимости Франка—Старлинга через дилатацию ЛЖ. Одним из механизмов роста сократительной активности миокарда на ранних стадиях СН может быть увеличение ММ ЛЖ, что подтверждается прямой корреляционной связью слабой силы между величинами показателя КСД/КСО и ММЛЖ и инММЛЖ (соответственно $r = 0,34$ и $0,32$; p в обоих случаях $< 0,05$). По мере снижения сократимости миокарда ЛЖ начинается его дилатация (обратная корреляционная связь средней силы между КСД/КСО и КДИ, $r = -0,63$, $p < 0,001$), которая способствует поддержанию ФВ ЛЖ на стабильном уровне (отсутствие корреляционных зависимостей между ФВ, КДИ и КСИ). Развитию дилатации полости ЛЖ на этом этапе СН препятствует нарастающая жесткость его камеры (отрицательная корреляционная связь средней силы между КДД/КДО и КДИ, $r = -0,49$, $p < 0,05$).

Таблица 5.4. Результаты корреляционного анализа зависимостей между показателями функционального состояния левого и правого желудочков сердца у больных ишемической болезнью сердца с начальной сердечной недостаточностью

Связи	Коэффициент корреляции,г	Достоверность коэффициента корреляции, р
КСД/КСО ЛЖ – ФВ ЛЖ	0,69	< 0,001
КСД/КСО ЛЖ – ММЛЖ	0,34	< 0,05
КСД/КСО ЛЖ – инММЛЖ	0,32	< 0,05
КДД/КДО ЛЖ – КДИ ЛЖ	-0,49	< 0,05
КДИ ЛЖ – ЛП	0,30	< 0,05
ЛП – ПЖ	0,38	< 0,05
КДИ ЛЖ – ММЛЖ	0,31	< 0,05
КДИ – инММЛЖ	0,39	< 0,05
КСИ ЛЖ – ММЛЖ	0,43	< 0,05
КСИ ЛЖ – инММЛЖ	0,47	< 0,05
КДД ЛЖ – Е/А ЛЖ	-0,50	< 0,01
КДД ЛЖ – ViЕ ЛЖ	-0,47	< 0,01
КДД ЛЖ – ViА ЛЖ	-0,45	< 0,05
КДД/КДО ЛЖ– Е/А ЛЖ	-0,38	< 0,05
КДД/КДО ЛЖ– ViЕ ЛЖ	-0,36	< 0,05
КДД/КДО ЛЖ–ViА ЛЖ	0,37	< 0,001
КДД ЛЖ – АFF ЛЖ	0,90	< 0,001
КДД/КДО ЛЖ – АFF ЛЖ	0,73	< 0,001
КДД ПЖ – Е/А ПЖ	-0,75	< 0,001
КДД ПЖ – ViЕ ПЖ	-0,56	< 0,01
КДД ПЖ – ViА ПЖ	0,67	< 0,01
КДД ПЖ – АFF ПЖ	0,98	< 0,001
КДНС ЛЖ – PVE ЛЖ	-0,46	< 0,05
КДНС ЛЖ – PVA ЛЖ	0,42	< 0,05
КДНС ЛЖ – Е/А ЛЖ	-0,55	< 0,01
КДНС ЛЖ – ViА ЛЖ	-0,53	< 0,01
КДНС ЛЖ – АFF ЛЖ	0,85	< 0,001
КДНС ЛЖ – IVRT ЛЖ	0,40	< 0,05
КДНС ЛЖ – Е/А ПЖ	-0,36	< 0,05
КДНС ЛЖ – АFF ПЖ	0,42	< 0,05
КДНС ЛЖ – КДД ПЖ	0,43	< 0,05
КДД ЛЖ – АД сист.	0,40	< 0,05
КДД ЛЖ – КСД	0,37	< 0,05
КДНС ЛЖ – КСД/КСО ЛЖ	0,37	< 0,05
КДД ЛЖ – КДД ПЖ	0,38	< 0,05
Е/А ЛЖ – Е/А ПЖ	0,34	< 0,05
КДД ЛЖ – ViА ПЖ	0,35	< 0,05
КДД ЛЖ – АFF ПЖ	0,39	< 0,05
ViА ЛЖ – ViА ПЖ	0,51	< 0,01
АFF ЛЖ – АFF ПЖ	0,34	< 0,05

Со степенью расширения ЛЖ коррелировал размер ЛП (прямая корреляционная связь слабой силы между ЛП и КДИ ЛЖ, $r = 0,30$, $p < 0,05$), который в свою очередь оказывал влияние на ПЖ (прямая корреляционная связь также слабой силы между ЛП и ПЖ, $r = 0,38$, $p < 0,05$). Эти результаты свидетельствуют о том, что дилатация полостей сердца — взаимосвязанный процесс, который начинается у больных уже с начальной СН.

В определенной степени параметры, отражающие дилатацию ЛЖ, были взаимосвязаны с ММЛЖ и инММЛЖ (прямые корреляционные связи слабой силы между КДИ и ММЛЖ, КДИ и инММЛЖ, соответственно $r = 0,31$ и $0,39$, p в обоих случаях $< 0,05$). От этих величин зависела также величина КСИ ($r = 0,43$ и $0,47$, p в обоих случаях $< 0,05$).

Таким образом, результаты корреляционного анализа зависимостей показателей, отражающих систолическую функцию ЛЖ, проведенного по результатам обследования 168 больных с начальной СН I и II ФК NYHA показали, что компенсация параметров насосной функции ЛЖ у них происходит за счет увеличения инотропизма миокарда ЛЖ, механизм которого требует изучения. По мере истощения этого механизма и снижения сократительной активности миокарда ЛЖ начинает развиваться дилатация всех камер сердца, причем дилатации ЛЖ противодействует повышенная жесткость его камеры. На этом этапе СН величины КДД/КДО не связаны с ГЛЖ.

Проведенный нами корреляционный анализ показал также наличие зависимости между показателями, отражающими состояние систолической и диастолической функций ЛЖ. Интересно отметить, что у больных с начальной СН мы не выявили зависимости скоростных показателей потоков А и Е от уровня ГЛЖ (p во всех случаях $> 0,05$). Согласно полученным нами данным, скоростные и объемные параметры потоков А и Е зависели от КДД ЛЖ и жесткости его камеры по данным показателя КДД/КДО. Об этом свидетельствовало наличие корреляционных связей в основном средней силы между величинами КДД ЛЖ и Е/А ЛЖ, КДД ЛЖ и ViЕ ЛЖ, КДД ЛЖ и ViА ЛЖ (соответственно $r = -0,50$; $-0,47$; $0,45$, p во всех случаях $< 0,05$), а также КДД/КДО ЛЖ и Е/А ЛЖ, КДД/КДО ЛЖ и ViЕ ЛЖ, КДД/КДО ЛЖ и ViА ЛЖ (соответственно $r = -0,38$; $-0,36$; $0,37$, p во всех случаях также $< 0,05$). Влияние жесткости камеры и КДД ЛЖ на вклад систолы ЛП в диастолическое наполнение ЛЖ было более существенным: корреляционная зависимость между КДД ЛЖ и АФФ ЛЖ, $r = 0,90$, между КДД/КДО ЛЖ и АФФ ЛЖ, $r = 0,73$ (p в обоих случаях $< 0,001$). Интересно отметить, что аналогичные статистически подтвержденные зависимости были выявлены также по данным корреляционного анализа показателей, отражающих функциональное состояние

ПЖ: коэффициенты корреляции связей между КДД ПЖ и показателями трансстрикуспидального кровотока E/A, ViE, ViA, AFF соответственно $-0,75$, $-0,56$, $0,67$ и $0,98$ ($p < 0,01$ — $< 0,001$).

Существенное влияние на параметры диастолического наполнения и ЛЖ, и ПЖ, согласно полученным нами данным, оказывал уровень КДНС ЛЖ. Коэффициенты связей между этим показателем и показателями трансмитрального кровотока PVE, PVA, E/A, ViA, AFF, IVRT соответственно $-0,46$; $0,42$; $-0,55$; $-0,53$; $0,85$; $0,40$; показателями трансстрикуспидального кровотока E/A, AFF, КДД соответственно $-0,36$; $0,42$; $0,43$ (p во всех случаях $p < 0,05$ — $< 0,001$). Эти данные свидетельствуют о том, что по мере роста КДНС ЛЖ усугубляются признаки диастолической дисфункции ЛЖ по гипертрофическому типу (уменьшается PVE, увеличивается PVA, снижается E/A и увеличивается вклад систолы ЛП) и ПЖ (уменьшается E/A, увеличивается вклад систолы ПП и растет КДД ПЖ). Сама же величина этого показателя в большой степени зависит от КДД ЛЖ (прямая корреляционная связь высокой силы $r = 0,88$, $p < 0,001$) и в меньшей — от АДсист., КСД (слабые корреляционные связи $r = 0,40$ и $0,37$, p во всех случаях $< 0,05$). Выявлена также взаимосвязь между КДНС и сократительной активностью миокарда ЛЖ по данным показателя КСД/КСО ($r = 0,37$, $p < 0,05$).

Проведенный нами корреляционный анализ показал также наличие взаимосвязей между величинами основных показателей, отражающих состояние диастолического наполнения в ЛЖ и ПЖ. Так, были выявлены прямые корреляционные связи малой силы между величинами КДД, соотношения E/A в ЛЖ и ПЖ (r соответственно $0,38$ и $0,34$, p в обоих случаях $< 0,05$).

Согласно полученным нами данным, на состояние диастолического наполнения ПЖ оказывали влияние преимущественно КДД в ЛЖ, жесткость его камеры (КДД/КДО) и величина объемного кровотока в систолу ЛП. При этом практически все выявленные корреляционные связи были слабыми. По мере нарастания КДД в ЛЖ у обследованных нами пациентов увеличивался объемный поток в систолу ПП и вклад его в диастолическое наполнение ПЖ (r соответственно $0,35$ и $0,39$, p в обоих случаях $< 0,05$). Увеличение объемного потока в систолу ЛП сопровождалось увеличением объемного потока в систолу ПП и его вклада в диастолическое наполнение ПЖ (r соответственно $0,51$ и $0,34$, p в обоих случаях $< 0,05$). По мере нарастания жесткости камеры ЛЖ увеличивалось КДД в ПЖ и вклад систолы ПП в диастолическое наполнение ПЖ (r в обоих случаях $0,32$, $p < 0,05$).

Таким образом, согласно полученным нами данным, у больных ИБС с начальной СН I и II ФК NYHA, отмечаются однонаправленные изменения диастолического наполнения обоих желудочков с увеличением IVRT, изменением соотношения пиковых скоростей раннего и предсердного диастолического наполнения при увеличении вклада систол предсердий в диастолическое наполнение соответствующих желудочков. В начальных стадиях СН эти изменения не зависят от выраженности гипертрофии миокарда и возраста пациентов. Данные корреляционного анализа свидетельствуют о том, что на этом этапе формирования СН у больных ИБС ведущим фактором, определяющим характер диастолического наполнения обоих желудочков, является КДД ЛЖ. Уже на этом этапе имеются минимально выраженные, но статистически подтвержденные межжелудочковые взаимодействия, в первую очередь определяемые изменениями систолы ЛП, повышенной жесткостью камеры ЛЖ и его КДД.

Проведенный нами корреляционный анализ дает основание предположить следующий механизм развития нарушений функционального состояния сердца у больных с начальной СН.

В ответ на патогенетическое воздействие развивается начальная эксцентрическая ГЛЖ со скрытой СН, диагностируемой по изменению параметров кровотока в выносящих трактах желудочков. Первой компенсаторной реакцией является повышение сократительной активности миокарда ЛЖ, по мере истощения которой (или при ее отсутствии) начинается дилатация не только ЛЖ, но и ЛП и ПЖ. Параллельно отмечается нарастание КДНС ЛЖ с увеличением жесткости его камеры, на этом этапе препятствующей дилатации ЛЖ, КДД ЛЖ с нарастанием вклада систолы ЛП в диастолическое наполнение ЛЖ, извращением соотношения пиков, т. е. формированием гипертрофического типа диастолического наполнения ЛЖ. Поражение ПЖ развивается практически одновременно с поражением ЛЖ, что обусловлено межжелудочковыми взаимодействиями, с одной стороны, а с другой — во многом определяется объемным потоком в систолу ЛП и КДД в ЛЖ.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что первичным в формировании СН у больных хроническими формами ИБС является систолическая дисфункция или нарушения систолической и диастолической функции формируются одновременно, причем в обоих желудочках сердца. На начальном этапе СН нарушения систолической функции желудочков имеют скрытый характер и диагностируются по изменению параметров потоков в их выносящих трактах. Согласно полученным нами данным, ФВ является грубым предиктором СН, особенно при начальной СН (I и II ФК). С этой целью мы

рекомендуем использовать параметры потоков в аорте (пиковая скорость) и легочной артерии (время ускорения потока), которые с точностью соответственно 80,4% и 79,8% позволят диагностировать систолическую дисфункцию ЛЖ и ПЖ.

5.4. Математическая модель внутрисердечной гемодинамики на основе дисперсионного и регрессионного анализа у больных начальной сердечной недостаточностью

В предыдущем разделе были рассмотрены взаимосвязи между показателями внутрисердечной гемодинамики у больных с начальной СН. Однако полученные на основе корреляционного анализа выводы могут содержать ошибку (или ошибки) в случаях определения значимых коэффициентов корреляции между “случайными” факторами.

Для исключения влияния случайных причин из разрабатываемой математической модели внутрисердечной гемодинамики у больных с начальной СН был проведен параметрический дисперсионный анализ (Analys of Variances, ANOVA), результаты которого представлены в табл. 5.5. Для построения математической модели внутрисердечной гемодинамики использовались только высоко достоверные связи по дан-

Таблица 5.5. Результаты сравнительного дисперсионного анализа статистически значимых зависимостей между показателями функционального состояния левого и правого желудочков сердца у больных с начальной сердечной недостаточностью

Связь	Дисперсия 1	Дисперсия 2	F _{расч.}	F _{расч.}
ФВ — КСД/КСО	151,49	159,10	283,38	3,877
ViA ЛЖ — AFF ЛЖ	3,04	0,047	1375,29	3,877
ViA ЛЖ — КДД ЛЖ	3,04	30,28	158,98	3,877
ViA ЛЖ — ViA ПЖ	3,04	1,98	52,27	3,877
ViA ЛЖ — ViE ЛЖ	3,04	7,21	88,41	3,877
КДД ЛЖ — AFF ЛЖ	30,28	0,047	626,98	3,877
КДД ЛЖ — E/A ЛЖ	30,28	0,18	574,76	3,877
КДД ЛЖ — КСД/КСО ЛЖ	30,28	1,40	415,66	3,877
КДИ ЛЖ — КСД/КСО ЛЖ	282,83	1,39	1864,84	3,877
КДИ ЛЖ — КДД/КДО ЛЖ	282,83	0,048	2013,40	3,877
КДД/КДО ЛЖ — AFF ЛЖ	0,048	0,077	129,03	3,877
КДД/КДО ЛЖ — КСД/КСО ЛЖ	0,048	1,40	490,92	3,877

ным корреляционного анализа (с уровнем достоверности $< 0,001$), поэтому ANOVA подвергались только сильные корреляционные зависимости.

Необходимо отметить, что создаваемая нами модель не планировалась к использованию с целью прогнозирования результатов. Математическая модель, расчет которой приведен ниже, сознательно создавалась как модель с усиленными описательными свойствами за счет некоторого снижения информативности и ухудшения ее прогнозных свойств. Такой эффект был достигнут за счет повышения мультиколлинеарности — то есть использования факторов с высокой корреляционной зависимостью.

Из данных табл. 5.5 видно, что “нулевая гипотеза” не подтверждена при ANOVA всех анализируемых зависимостей, о чем свидетельствует значительное превышения расчетных для них критериев Фишера критического F, величина которого превышает 1. Эти результаты исключают случайный характер влияния анализируемых факторов на исследуемые переменные при принятом уровне значимости 0,05.

Таблица 5.6. Результаты регрессионного анализа статистически значимых зависимостей между показателями функционального состояния левого и правого желудочков сердца у больных ИБС с начальной сердечной недостаточностью.

X	Y	Уравнение регрессии зависимостей	F- расчет.
КСД/КСО	ФВ	$Y = 48,98 + 5,446X$	25,89
ViA ЛЖ	AFF ЛЖ	$Y = 0,270 + 0,023X$	51,57
ViA ЛЖ	ViA ПЖ	$Y = 2,499 + 0,365X$	35,02
КДД ЛЖ	ViE ЛЖ	$Y = 4,995 + 0,60X$	32,57
КДД ЛЖ	ViA ЛЖ	$Y = 2,66 + 0,287X$	52,89
КДД ЛЖ	AFF ЛЖ	$Y = 0,150 + 0,021X$	2816,5
КДИ ЛЖ	Е/А ЛЖ	$Y = 1,42 - 0,045X$	51,14
КДИ ЛЖ	КСД/КСО	$Y = 5,23 - 0,043X$	95,68
КДИ ЛЖ	КДД/КДО	$Y = 0,208 - 0,0016X$	56,59
КДД/КДО	AFF ЛЖ	$Y = 0,309 + 1,00X$	2634,43
КДД/ КДО	КСД/КСО	$Y = 2,11 + 1,71X$	20,70
Математическая модель		ФВ ЛЖ = 77,88 + 0,05КДИ - 2,51 Е/А ЛЖ - 0,49ViA ЛЖ - 91,75 AFF ЛЖ + 2,92КДИ - 185,95КДД/КДО - 0,27КСД + 12,06КСД/КСО - 0,234ViA ПЖ	

Выявленные нами “неслучайные” взаимозависимые факторы были использованы при проведении регрессионного анализа, задачей которого является “...получение по экспериментальным данным математических моделей, описывающих поведение некоторой характеристики в зависимости от изменения множества факторов, то есть

$$Y = f(x_1, x_2, \dots, x_n) + \varepsilon,$$

где Y — зависимая переменная (отклик); x_1, x_2, \dots, x_n — независимые переменные (факторы); ε — случайная ошибка” (С. Н. Лапач и соавт., 2000).

Построение описательной математической модели внутрисердечной гемодинамики у больных с начальной СН по результатам доплерэхокардиографического исследования базировалось на методе пошаговой регрессии, согласно которому модель формируется постепенным включением (или исключением) по одному регрессору согласно рекомендациям С. Н. Лапач и соавт. (2000).

Этапы регрессионного анализа в виде уравнений регрессий связей между анализируемыми показателями и модели внутрисердечной гемодинамики представлены в табл. 5.6.

Еще раз необходимо подчеркнуть, что эти модели построены на связях, имеющих почти линейный характер, как видно из соответствующих рисунков, и поэтому не могут выполнять прогностические функции. Задачей этого анализа было создание описательной модели, базирующейся на взаимосвязанных факторах, которые будут сравниваться с аналогичными моделями при других заболеваниях миокарда.

ГЛАВА 6

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ
ИНФАРКТ МИОКАРДА С ЗУБЦОМ Q****6.1. Изменения внутрисердечной гемодинамики в раннем периоде инфаркта миокарда**

В последние десятилетия имело место снижение госпитальной летальности при ИМ с 19,3% в 1985 году до 13,9% в 1996 году, что в основном обусловлено применением новых методов лечения. Однако при этом наблюдался парадоксальный, на первый взгляд, рост заболеваемости и летальности от СН. Согласно результатам исследований, проведенных Л. Н. Бабий (2000), симптоматичная СН развивается на протяжении двух лет у 16,3% больных, перенесших ИМ, а при повторном ИМ частота этого синдрома достигает 42,1%.

Исследования, проведенные Н. П. Никитиным и соавт. (1999), показали, что процесс ремоделирования ЛЖ в периоде рубцевания ИМ может носить как адаптивный, так и дезадаптивный характер. При дезадаптивном ремоделировании, несмотря на увеличение массы миокарда, наблюдается неблагоприятная динамика возрастания миокардиального стресса, что обеспечивает дезадаптивное ремоделирование ЛЖ. Авторы не выявили предикторы этого феномена в начальном периоде ИМ, однако, отметили тенденцию к более частому его развитию после ИМ в области передней стенки ЛЖ.

Данные литературы относительно состояния систолической функции ЛЖ у больных ИМ, а также влияние ее параметров на течение постинфарктного периода противоречивы. Так, согласно данным И. Е. Михайловой и соавт. (1996) прогнозирование СН в постинфарктном периоде возможно уже в первые семь суток заболевания по степени снижения УИ и увеличения КДО и КСО. Аналогичные данные получены R. G. Кау и соавт. (1986), G. Ertl и соавт. (1993).

Результаты исследований Г. В. Мясникова (1998, 1999) свидетельствуют о возможности прогнозирования развития симптоматичной СН через год после перенесенного ИМ по величине УИ в первые сутки заболевания. Согласно результатам проведенных этим автором исследований, развитие синдрома прогрессирующей дилатации ЛЖ и ассоциированной с ним хронической СН можно ожидать при снижении УИ в первые сутки ИМ менее 27 мл/м² с предсказующей ценностью 96%.

Факт неблагоприятного прогноза прогрессирующей дилатации и дезадаптивного ремоделирования ЛЖ после ИМ был показан еще во Фре-

мингемском исследовании (W. V. Kannel и соавт., 1979). Причины такого дезадаптивного ремоделирования не ясны и в настоящее время.

Состояние диастолического наполнения ЛЖ также играет важную роль в его ремоделировании у больных ИМ, формировании и прогрессировании СН в постинфарктном периоде (Г. З. Хударбердиева и соавт., 1994; P. Chareonthaitawee и соавт., 1995). Однако данные литературы противоречивы и по этому вопросу.

В связи с этим целью настоящего исследования было выявление факторов, способствующих развитию прогрессирующей дилатации ЛЖ в постинфарктном периоде на основе проспективного наблюдения за больными, перенесшими ИМ с зубцом Q.

Нами проведен анализ результатов исследования структурно-функционального состояния сердца у 31 больного, перенесшего ИМ с зубцом Q (все мужчины, ИМ передней локализации имели 18 пациентов, 58,1% случаев). Обследование больных проводилось в первые десять суток ИМ и через 15–18 месяцев. В исследование включались только выжившие к концу периода наблюдения пациенты.

Как видно из данных табл. 6.1., у обследованных нами больных уже в первые сутки ИМ имело место снижение ФВ ЛЖ на 12,1%, уменьшение скоростных и объемных параметров потока в выносящем его тракте на 19,5–24,5% (р по сравнению с нормой в обоих случаях < 0,001).

Изменения диастолического наполнения ЛЖ у обследованных больных свидетельствовали о наличии у них преимущественно релаксационного типа диастолической дисфункции (удлинение IVRT ЛЖ на 30%, снижение E/A ЛЖ на 47,3% и увеличение AFF ЛЖ на 57,6%, р во всех случаях < 0,001). Аналогичные изменения диастолического наполнения имели место в ПЖ (снижение E/A ПЖ на 33,3% и увеличение AFF ПЖ на 38%, р во всех случаях также < 0,001). Изменения в выносящем тракте ПЖ были минимальны и состояли только в изменении временных параметров (укорочении времени ускорения потока в легочной артерии на 12,5%, р < 0,001).

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии у больных ИМ в первые сутки заболевания снижения параметров насосной функции ЛЖ, однонаправленные изменения диастолического наполнения ЛЖ и ПЖ по релаксационному типу и косвенные признаки систолической дисфункции ПЖ в виде нарушений временных параметров потока в легочной артерии. Эти изменения могли быть связаны с развитием острого коронарного синдрома. Однако, учитывая тот факт, что эхокардиографическое исследование проводилось при поступлении пациентов в стационар (в среднем через $5,4 \pm 0,4$ часа после развития ангинозного приступа) выявленные измене-

Таблица 6.1. Средние величины ($M \pm m$) показателей функционального состояния желудочков сердца у больных инфарктом миокарда в ранний и поздний постинфарктный периоды

Показатели	Здоровые лица (n = 30)	Больные инфарктом миокарда		
		1-е сутки (n = 31)	10-е сутки (n = 31)	15-18 мес (n = 31)
ЧСС, уд/м	67,7 ± 1,1	67,1 ± 1,8	65,2 ± 1,8	65,8 ± 1,2
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05
P ₁			> 0,05	> 0,05
P ₂				> 0,05
ПЖ, см	2,69 ± 0,06	2,81 ± 0,06	2,82 ± 0,08	2,8 ± 0,06
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05
P ₁			> 0,05	> 0,05
P ₂				> 0,05
ЛП, см	3,43 ± 0,02	3,61 ± 0,02	3,7 ± 0,01	3,82 ± 0,06
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
P ₁			< 0,001	< 0,001
P ₂				< 0,001
КДИ, мл/м ²	70,2 ± 1,1	75,3 ± 4,1	77,2 ± 3,5	78,8 ± 3,5
p		> 0,05	> 0,05	< 0,05
P ₁			> 0,05	> 0,05
P ₂				> 0,05
КСИ, мл/м ²	26,3 ± 0,7	34,7 ± 2,3	34,6 ± 2,6	31,8 ± 2,9
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
P ₁			> 0,05	> 0,05
P ₂				> 0,05
ФВ, %	62,2 ± 0,7	54,6 ± 2,1	57,2 ± 2,2	57,5 ± 1,5
p		> 0,05	< 0,05	< 0,001
P ₁			> 0,05	> 0,05
P ₂				> 0,05
КДД ЛЖ, мм рт. ст	5,9 ± 0,2	11,0 ± 0,99	11,2 ± 0,66	12,88 ± 1,5
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
P ₁			> 0,05	> 0,05
P ₂				> 0,05
КДД/КДО, мм рт.ст/мл	0,05 ± 0,002	0,083 ± 0,006	0,079 ± 0,005	0,093 ± 0,013
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
P ₁			> 0,05	> 0,05
P ₂				> 0,05
Кровоток в выносящем тракте ЛЖ				
PVa, м/с	1,10 ± 0,02	0,83 ± 0,05	0,88 ± 0,05	0,82 ± 0,02
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
P ₁			> 0,05	> 0,05
P ₂				> 0,05

1	2	3	4	5
Ta, с	0,29 ± 0,003	0,32 ± 0,016	0,33 ± 0,016	0,33 ± 0,005
p		> 0,05	< 0,05	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
ATa, с	0,08 ± 0,003	0,12 ± 0,008	0,14 ± 0,003	0,11 ± 0,005
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,001	> 0,05
p ₂				< 0,001
Via, см	21,00 ± 0,5	16,88 ± 0,94	17,9 ± 0,94	17,4 ± 0,47
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
Трансмитральный кровоток				
IVRT ЛЖ, с	0,07 ± 0,002	0,101 ± 0,005	0,104 ± 0,007	0,098 ± 0,005
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
TE ЛЖ, с	0,24 ± 0,005	0,25 ± 0,007	0,28 ± 0,01	0,28 ± 0,01
p		> 0,05	< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,05	< 0,05
p ₂				> 0,05
AT ЛЖ, с	0,11 ± 0,003	0,097 ± 0,003	0,103 ± 0,006	0,097 ± 0,005
p		< 0,001	> 0,05	< 0,05
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
DT ЛЖ, с	0,13 ± 0,004	0,15 ± 0,007	0,17 ± 0,009	0,17 ± 0,01
p		< 0,05	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
D ЛЖ, с	0,21 ± 0,014	0,19 ± 0,04	0,14 ± 0,02	0,12 ± 0,015
p		> 0,05	< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,001	< 0,001
p ₂				> 0,05
TA ЛЖ, с	0,13 ± 0,003	0,14 ± 0,006	0,16 ± 0,007	0,16 ± 0,003
p		> 0,05	< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,05	< 0,001
p ₂				> 0,05
PVE ЛЖ, м/с	0,74 ± 0,021	0,51 ± 0,002	0,48 ± 0,003	0,56 ± 0,003
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,001	< 0,001
p ₂				< 0,001
PVA ЛЖ, м/с	0,42 ± 0,013	0,57 ± 0,04	0,53 ± 0,04	0,59 ± 0,020
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05

Продолжение таблицы 6.1.

1	2	3	4	5
Е/А ЛЖ, ед	1,78 ± 0,04	0,94 ± 0,066	0,91 ± 0,070	1,01 ± 0,075
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
ViE ЛЖ, см	10,50 ± 0,29	7,95 ± 0,52	8,08 ± 0,45	8,68 ± 0,45
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
ViA ЛЖ, см	3,43 ± 0,14	5,04 ± 0,50	5,29 ± 0,33	5,73 ± 0,25
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
AFF ЛЖ, %	24,4 ± 0,66	38,3 ± 2,0	39,9 ± 1,5	39,7 ± 1,9
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
Транстрикуспидальный кровоток				
TE ПЖ, с	0,26 ± 0,007	0,28 ± 0,002	0,29 ± 0,002	0,28 ± 0,007
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
AT ПЖ, с	0,12 ± 0,004	0,118 ± 0,006	0,122 ± 0,007	0,117 ± 0,004
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
DT ПЖ, с	0,14 ± 0,005	0,158 ± 0,01	0,172 ± 0,011	0,168 ± 0,006
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
D ПЖ, с	0,20 ± 0,015	0,129 ± 0,028	0,127 ± 0,033	0,139 ± 0,016
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
TA ПЖ, с	0,13 ± 0,003	0,176 ± 0,006	0,175 ± 0,010	0,179 ± 0,005
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
PVE ПЖ, м/с	0,54 ± 0,014	0,42 ± 0,03	0,37 ± 0,03	0,38 ± 0,017
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
PVA ПЖ, м/с	0,33 ± 0,01	0,38 ± 0,02	0,39 ± 0,02	0,38 ± 0,021
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05

1	2	3	4	5
Е/А ПЖ, ед	1,65 ± 0,04	1,106 ± 0,08	0,99 ± 0,01	1,1 ± 0,079
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
V _i E ПЖ, см	8,63 ± 0,29	6,86 ± 0,57	7,26 ± 0,83	8,68 ± 0,46
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	< 0,05
p ₂				> 0,05
V _i A ПЖ, см	3,15 ± 0,15	4,11 ± 0,21	4,63 ± 0,21	5,73 ± 0,24
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	< 0,001
p ₂				< 0,001
AFF ПЖ, %	26,80 ± 1,02	37,0 ± 0,9	39,0 ± 0,8	42,0 ± 1,7
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	< 0,01
p ₂				> 0,05
Кровоток в выносящем тракте ПЖ				
PV _{1a} , м/с	0,69 ± 0,018	0,67 ± 0,04	0,76 ± 0,04	0,71 ± 0,016
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
T _{1a} , с	0,32 ± 0,003	0,32 ± 0,008	0,33 ± 0,008	0,34 ± 0,004
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				< 0,05
AT _{1a} , с	0,16 ± 0,001	0,14 ± 0,005	0,13 ± 0,007	0,144 ± 0,004
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
DT _{1a} , с	0,16 ± 0,002	0,18 ± 0,007	0,21 ± 0,007	0,205 ± 0,006
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,001	> 0,05
p ₂				> 0,05
V _{1a} , см	14,9 ± 0,4	13,2 ± 0,78	16,1 ± 0,89	15,2 ± 0,38
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05

Примечания: p — достоверность различия показателей по сравнению с нормой;
p₁ — достоверность различия показателей по сравнению с первым исследованием;
p₂ — достоверность различия показателей по сравнению со вторым исследованием.

ния скорее отражали изменения функционального состояния миокарда, обусловленные наличием у них “фоновых” хронических форм ИБС.

На десятые сутки ИМ у больных сохранялись выявленные в первые сутки изменения функционального состояния сердца, однако имели место существенные по сравнению с исходным состоянием различия, которые отражали усугубление признаков систолической и диастолической дисфункции ЛЖ при сохранении прежних параметров диастолического наполнения ПЖ и кровотока в легочной артерии. Так, было отмечено дальнейшее удлинение АТа (на 14,2%, $p < 0,001$), ТЕ ЛЖ (на 12%, $p < 0,05$), ТА ЛЖ (на 14,2%, $p < 0,05$) и уменьшение PVE ЛЖ (на 5,9%, $p < 0,001$). Необходимо также отметить, что усугубление признаков нарушенной релаксации ЛЖ у обследованных больных сопровождалось ростом дилатации ЛП (на 2,9%, $p < 0,001$).

Средние величины анализируемых показателей у обследованных нами больных через 15–18 месяцев после ИМ по сравнению с десятими сутками заболевания практически не изменялись. Однако обращало на себя внимание существенное увеличение ошибки средней величины, что отражает значительный разброс величин вариационного ряда и нарастание неоднородности функционального состояния группы больных постинфарктным кардиосклерозом. В связи с этим нами был проведен также анализ структурно-функционального состояния обследованных пациентов в подгруппах в зависимости от наличия (7 пациентов, 22,6% случаев) или отсутствия (24 пациента, 77,4% случаев) у них дилатации ЛЖ в постинфарктном периоде (табл. 6.2).

Как видно из данных таблицы, параметры внутрисердечной гемодинамики у больных ИМ с дилатацией ЛЖ в постинфарктном периоде и без таковой имели отличия уже в раннем периоде ИМ. В группе больных ИМ, у которых в постинфарктном периоде имело место прогрессирование дилатации ЛЖ, ее признаки появлялись уже на десятые сутки заболевания. Так, если в первые сутки ИМ средние величины КДИ в сравниваемых подгруппах не различались, то на десятые сутки средняя величина этого показателя у пациентов второй подгруппы превышала таковую в первой подгруппе на 12,4%, а к концу периода наблюдения — на 34,9% (p между подгруппами в обоих случаях $< 0,001$).

Диастолическое наполнение ЛЖ у пациентов без дилатации ЛЖ в постинфарктном периоде существенно не изменилось, о чем свидетельствуют стабильные величины интегральных показателей диастолической функции E/A и AFF ЛЖ. У пациентов с прогрессирующей дилатацией ЛЖ в постинфарктном периоде имела место тенденция к нормализации величины соотношения E/A ЛЖ (с $0,91 \pm 0,06$ ед. до $1,32 \pm 0,1$ ед., $p < 0,001$), что

Таблица 6.2. Средние величины ($M \pm m$) показателей функционального состояния левого и правого желудочков сердца у больных инфарктом миокарда в зависимости от давности заболевания и наличия дилатации левого желудочка

Показатели и срок ИМ	Больные ИМ без дилатации ЛЖ в постинфарктном периоде	Больные ИМ с дилатацией ЛЖ в постинфарктном периоде
КДИ, мл/м²		
1-е сутки	74,0 ± 1,36	78,2 ± 2,36
10-е сутки	77,5 ± 1,6	87,1 ± 2,98*
18 мес.	74,6 ± 1,5	100,6 ± 4,51*
ФВ ЛЖ, %		
1-е сутки	42,7 ± 2,4	51,5 ± 1,88*
10-е сутки	42,8 ± 2,65	54,75 ± 1,16*
18 мес.	68,0 ± 1,72	52,0 ± 1,59*
Е/А ЛЖ, ед		
1-е сутки	0,95 ± 0,07	0,91 ± 0,06
10-е сутки	0,93 ± 0,08	0,84 ± 0,05
18 мес.	0,89 ± 0,06	1,32 ± 0,103*
AFF ЛЖ, ед		
1-е сутки	0,38 ± 0,02	0,40 ± 0,02*
10-е сутки	0,37 ± 0,02	0,43 ± 0,012
18 мес.	0,42 ± 0,02	0,32 ± 0,015*
Е/А ПЖ, ед		
1-е сутки	1,04 ± 0,08	1,21 ± 0,04
10-е сутки	1,03 ± 0,13	0,85 ± 0,07
18 мес.	1,23 ± 0,1	0,78 ± 0,05*

* Достоверность различия показателей между группами < 0,05 - < 0,001.

наряду с уменьшением средней величины AFF ЛЖ у этих пациентов свидетельствовало об усугублении нарушений диастолического наполнения ЛЖ и переходе диастолической дисфункции в псевдонормальный тип.

У больных без дилатации ЛЖ после ИМ существенная динамика параметров диастолического наполнения ПЖ, также как и ЛЖ, отсутствовала. При этом у больных с дилатацией ЛЖ в постинфарктном периоде на протяжении 18 месяцев наблюдения имело место усугубление признаков релак-

сационного типа диастолической дисфункции в ПЖ: уменьшение средней величины соотношения Е/А ПЖ с $1,21 \pm 0,04$ ед. до $0,78 \pm 0,05$ ед. ($p < 0,001$).

Согласно полученным нами данным, одной из причин такого дезадаптивного ремоделирования ЛЖ в постинфарктном периоде может быть избыточное включение механизмов компенсации острой левожелудочковой недостаточности в остром периоде ИМ за счет включения механизма Франка—Старлинга и, возможно, симпатикотонии. Об этом косвенно свидетельствовала динамика ФВ в сравниваемых подгруппах. Так, если у больных без последующей дилатации ЛЖ средние величины этого показателя в первые 10 суток составляли $42,7 \pm 2,4\%$ и $42,8 \pm 2,65\%$, то у больных с дилатацией ЛЖ были значительно выше — соответственно $51,5 \pm 1,88\%$ и $54,75 \pm 1,16\%$ (p между группами $< 0,001$). К концу же периода наблюдения ФВ у пациентов первой группы нормализовалась и составила $68,0 \pm 1,72\%$, в то время как во второй группе осталась на уровне $52 \pm 1,59\%$ (p между группами также $< 0,001$).

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что у 22,6% больных, перенесших ИМ с зубцом Q, развивается дезадаптивное ремоделирование ЛЖ в постинфарктном периоде с развитием синдрома его прогрессирующей дилатации. Согласно полученным данным, у больных с дилатацией ЛЖ в постинфарктном периоде отмечается переход диастолической дисфункции по типу нарушенной релаксации в псевдонормальный тип, усугубляются признаки диастолической дисфункции I типа ПЖ. Результаты исследований не исключают в качестве причины развития этого феномена избыточное включение механизмов компенсации острой левожелудочковой недостаточности в раннем периоде ИМ и, в частности, механизма Франка—Старлинга.

6.2. Критерии диагностики степени выраженности нарушений систолической функции левого желудочка у больных инфарктом миокарда с зубцом Q и прогнозирование синдрома прогрессирующей дилатации в постинфарктном периоде

Согласно полученным нами данным, у больных ИМ с зубцом Q в зависимости от включения механизмов компенсации острой левожелудочковой недостаточности и прогноза в отношении формирования СН в постинфарктном периоде можно выделить три типа систолической дисфункции ЛЖ (декларационный патент на изобретение А 31984), классифицирующим признаком которых является снижение величины УИ в первые сутки заболевания.

Анализ индивидуальных показателей внутрисердечной гемодинамики у обследованных нами больных ИМ показал, что при снижении величины

УИ ЛЖ до 35 мл/м² для них было характерно снижение ФВ на 10,5% по сравнению с нормой ($p < 0,001$) без компенсаторной дилатации ЛЖ (I тип систолической дисфункции ЛЖ). При снижении УИ до 30–35 мл/м² имела место переходящая компенсаторная дилатация ЛЖ с увеличением КДИ и КСИ с первых суток и их нормализация к первым суткам заболевания (II тип систолической дисфункции ЛЖ). При снижении УИ менее 30 мл/м² развивалась прогрессирующая к десятым суткам дилатация ЛЖ (III тип систолической дисфункции ЛЖ).

I тип систолической дисфункции наиболее часто встречался у пациентов с I классом острой левожелудочковой недостаточности по Т. Killip и J. Kimball (1969), его частота у таких пациентов достоверно не изменялась на протяжении 10 дней наблюдения и колебалась от 70,6% до 85,3%. У пациентов со II классом острой левожелудочковой недостаточности все три типа систолической дисфункции отмечались одинаково часто без достоверных различий на протяжении 10 дней заболевания: I тип имел место у 33,3–44,4%, II тип у 19,4–30,6% и III тип — у 27,7–36,2% обследованных. Необходимо отметить, что у пациентов этой группы достоверно реже, чем у больных с I классом острой левожелудочковой недостаточности, встречался I тип систолической дисфункции (в 1,7–4,4 раза в зависимости от времени исследования, $p < 0,01$ — $< 0,001$) и достоверно чаще III тип (в 2,3–6,6 раза, $p < 0,01$ — $< 0,001$).

Наиболее частым типом систолической дисфункции у больных с III классом острой левожелудочковой недостаточности был III тип систолической дисфункции. Его частота у пациентов этой группы в первые сутки заболевания составила 50%. Более низкая частота встречаемости I типа и более высокая III типа систолической дисфункции ЛЖ в группе больных с III классом острой левожелудочковой недостаточности по сравнению с группой больных с I классом острой левожелудочковой недостаточности подтверждена статистически (на третьи и десятые сутки, $p < 0,05$ — $< 0,001$).

Сравнительный анализ изменений показателей внутрисердечной гемодинамики у больных ИМ в первые 10 дней заболевания и через 9–12 месяцев показал, что имевшие место в раннем периоде ИМ I и III типы систолической дисфункции у большинства пациентов сохранялись в постинфарктном периоде. При наличии в первые 10 дней ИМ II типа систолической дисфункции ЛЖ возможен его переход через год после перенесенного заболевания в I тип систолической дисфункции (в 55,5% случаев) или ухудшение насосной функции ЛЖ с переходом в III тип (33,2% случаев). Анализ индивидуальной динамики показателей функционального состояния ЛЖ у больных с прогрессирующим увеличением его КДИ пока-

зал, что такое ремоделирование в постинфарктном периоде отмечалось у большинства пациентов с III типом систолической дисфункции ЛЖ на 10-е сутки ИМ. Эти результаты дали основание предложить способ прогнозирования развития синдрома прогрессирующей дилатации ЛЖ у больных ИМ с зубцом Q. Согласно результатам проведенных нами исследований, предиктором развития этого синдрома является снижение УИ ЛЖ в раннем периоде ИМ менее 27 мл/м^2 (декларационный патент на изобретение А 31983).

Нами также был проведен анализ зависимости показателей диастолической функции ЛЖ у больных постинфарктным кардиосклерозом и параметров диастолического наполнения ЛЖ в раннем периоде заболевания. Для этого были проанализированы частоты встречаемости типов диастолической дисфункции в первые 10 дней ИМ и через 9–12 месяцев после перенесенного заболевания у 30 больных.

Полученные данные свидетельствовали о существенном ухудшении состояния диастолического наполнения ЛЖ у больных постинфарктным кардиосклерозом через год после перенесенного ИМ: достоверно снизилась по сравнению с состоянием в остром периоде заболевания частота встречаемости гипертрофического типа (до 46,7%, $p < 0,001$) и увеличилась частота ретриктивного типа диастолической дисфункции (до 40,0%, $p < 0,01$)

Ухудшение на протяжении одного года после ИМ состояния диастолического наполнения ЛЖ у больных постинфарктным кардиосклерозом сопровождалось ухудшением функционального состояния этих пациентов. Наиболее распространенным стал III ФК СН (в 46,7% случаев), I ФК СН имели только 13,3% пациентов.

У обследованных больных постинфарктным кардиосклерозом имели место существенные различия показателей систолической функции ЛЖ в зависимости от типа диастолической дисфункции. У больных постинфарктным кардиосклерозом с гипертрофическим (релаксационным) типом диастолического наполнения ЛЖ имело место незначительное, но статистически достоверное по сравнению с нормой, снижение ФВ ($58,3 \pm 1,7\%$, $p < 0,001$), признаки дилатации ЛЖ отсутствовали (КДИ $73,5 \pm 2,2 \text{ мл/м}^2$, p по сравнению с нормой $> 0,05$). Изменения показателей внутрисердечной гемодинамики у больных этой группы свидетельствовали об отсутствии снижения параметров насосной функции при ухудшении релаксации ЛЖ и возрастании роли левого предсердия в его диастолическом наполнении.

У больных постинфарктным кардиосклерозом с псевдонормальным типом диастолической дисфункции через год после ИМ также отсутствовали признаки дилатации ЛЖ (КДИ $68,9 \pm 2,8 \text{ мл/м}^2$, p по сравнению

с нормой $> 0,05$). Средние величины ФВ ЛЖ и УИ ЛЖ были достоверно снижены по сравнению с нормой (в 1,6 и 1,1 раза, $p < 0,001$ и $< 0,01$), а также по сравнению с величинами этих показателей у пациентов с гипертрофическим типом диастолической дисфункции (соответственно в 1,5 и 1,3 раза, p в обоих случаях $< 0,001$).

У пациентов с рестриктивным типом диастолического наполнения ЛЖ было выявлено более выраженное снижение показателей его насосной функции. Средняя величина ФВ у больных этой группы была снижена в 1,3 раза по сравнению с нормой ($p < 0,001$). У пациентов этой группы имели место признаки дилатации ЛЖ (увеличение КДИ на 26,6% по сравнению с нормой, $p < 0,001$).

Известно, что при рестриктивном типе диастолической дисфункции наполнение ЛЖ происходит главным образом в период ранней диастолы и уменьшается в период систолы предсердия из-за увеличения жесткости желудочка (М. Н. Алехин, 1996). Полученные нами результаты также свидетельствуют о том, что жесткость камеры ЛЖ по данным показателя КСД/КСО у пациентов этой группы максимальна среди сравниваемых групп и превышает норму почти в 3 раза ($p < 0,001$). Ведущей причиной повышения жесткости камеры в этом случае, вероятно, является ремоделирование его миокарда вследствие развития кардиосклероза, а не повышение КДД, как это имело место на 10-е сутки ИМ.

Согласно данным Н. П. Никитина и соавт. (1998), выявление рестриктивного типа свидетельствует о более тяжелом течении СН, что клинически проявляется обычно более высоким ее ФК, снижением толерантности к физической нагрузке и ухудшением качества жизни больного. Анализ функционального состояния сердечно-сосудистой системы у этих пациентов свидетельствует о том, что все больные этой группы имели III ФК NYHA, чего не отмечалось у больных постинфарктным кардиосклерозом с гипертрофическим и псевдонормальным типами диастолической дисфункции.

Таким образом, проведенный нами анализ внутрисердечной гемодинамики у больных постинфарктным кардиосклерозом показал, что типы систолической и диастолической дисфункции ЛЖ в первые дни ИМ могут иметь значение для прогнозирования его функциональных нарушений в постинфарктном периоде.

Наиболее благоприятным в отношении дальнейшего прогноза является гипертрофический тип диастолической дисфункции, однако и такой тип на протяжении одного года у 6,3% пациентов может переходить в псевдонормальный тип диастолической дисфункции.

Псевдонормальный тип диастолической дисфункции, зафиксированный в первые 10 суток ИМ, у половины больных сохраняется на протяжении 9–12 месяцев, однако у другой половины пациентов возможно дальнейшее нарастание жесткости камеры ЛЖ, повышение давления в легочных венах и капиллярах, ЛП с прогрессирующей дилатацией ЛЖ и формированием рестриктивного типа его диастолического наполнения.

Согласно полученным нами данным, рестриктивный тип диастолической дисфункции, диагностированный в первые 10 дней ИМ, сохраняется у всех пациентов и через год. Наличие этого типа диастолической дисфункции на десятые сутки заболевания является прогностически неблагоприятным, так как с прогнозирующей ценностью 96% позволяет предположить развитие у этих пациентов синдрома прогрессирующей дилатации ЛЖ в постинфарктном периоде. Необходимо отметить также неблагоприятное гемодинамическое значение рестриктивного типа диастолического наполнения ЛЖ. Для больных постинфарктным кардиосклерозом с такой диастолической дисфункцией характерны более низкие цифры ФВ ЛЖ, УИ, более выраженная дилатация ЛЖ и более высокий ФК NYHA. Предиктором развития синдрома прогрессирующей дилатации ЛЖ у больных постинфарктным кардиосклерозом может служить снижение УИ менее 27 мл/м² (декларационный патент на изобретение А 31984).

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА МОДЕЛЕЙ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ИХ СОПОСТАВЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что изменения внутрисердечной гемодинамики у больных с начальной СН изучены недостаточно. И в первую очередь это касается таких вопросов, как степень и выраженность систолической дисфункции ПЖ при СН низких ФК, межжелудочковые взаимодействия у больных с начальной СН различного генеза. Как правило, внимание исследователей привлекают высокие стадии этого синдрома, сопровождающиеся выраженным, часто необратимым, ремоделированием ЛЖ. В современной литературе существует концепция, согласно которой ремоделирование ЛЖ, лежащее в основе прогрессирования СН, является процессом, не зависящим от причины, ее вызвавшей (Р. А. Либис и Я. И. Кац, 1995). Однако существуют также данные о том, что прогноз у пациентов с СН, обусловленной ИБС, хуже, чем при застойной СН неишемического генеза (J. F. Williams, 1995). Изучение же ранних механизмов формирования СН и выяснение факторов, которые способствуют и обеспечивают этот процесс, может дать возможность выявить направления их первичной и вторичной профилактики.

В связи с этим задачей нашего исследования было изучение функционального состояния ЛЖ и ПЖ у больных с начальной СН различного генеза и определение факторов, способствующих ее формированию.

Для построения математических моделей использовались результаты доплерэхокардиографического исследования с определением параметров кровотоков на митральном и трикуспидальном клапанах и в выносящих трактах ЛЖ и ПЖ. Исходные модели внутрисердечной гемодинамики у больных с коронарогенными и некоронарогенными заболеваниями миокарда представлены в соответствующих главах.

Построение модели состоит из двух этапов (С. Н. Лапач и соавт., 2000):

- 1) выбор структуры уравнения регрессии;
- 2) получение оценок коэффициентов регрессии и их статистическая характеристика.

Структура уравнений регрессии в проводимом нами исследовании определялась методом пошаговой регрессии, в которой модель формировалась постепенным исключением из него регрессоров, имеющих наименьшее влияние на отклик (т. е. наименее высокое значение коэффициента корреляции).

Основными показателями качества любой математической модели, наряду с отражением структуры связей между факторами и откликом, описывающими и прогностическими свойствами, являются их информативность, адекватность и устойчивость (С. Н. Лапач и соавт., 2000).

Адекватность модели — соответствие модели описываемому процессу, оценивалась по критерию Фишера, принадлежности дисперсии воспроизводимости и остаточной дисперсии к одной генеральной выборке. Модель считалась адекватной в случаях, если F-расчетное превышало F-табличное. Это условие оговаривалось нами при создании всех анализируемых моделей внутрисердечной гемодинамики и свидетельствовало о том, что все анализируемые в этой главе модели являются адекватными тем процессам, которые они описывают.

Понятие “устойчивость модели” включает в себя устойчивость структуры уравнения регрессии и оценок его коэффициентов регрессии. Эти параметры зависят от качества матрицы эксперимента или наблюдения. Основное условие создания устойчивой модели — использование связей, при которых коэффициент парной корреляции с откликом по абсолютной величине существенно больше, чем максимальный коэффициент корреляции с другим регрессором. Выше уже указывалось, что для создания моделей с повышенными описывающими, а не прогностическими свойствами, мы использовали высоко достоверные уровни связей (сильные связи с уровнем достоверности $< 0,001$). Такой подход при создании математической модели дал основание считать, что структура всех созданных моделей обладает устойчивостью.

Несколько сложнее определяется информативность модели. Это качество модели невозможно предвидеть заранее. Согласно рекомендациям С. Н. Лапач и соавт. (2000), для оценки информативности математической модели могут использоваться: множественный коэффициент корреляции R (чем ближе он к единице, тем выше информативность модели), значимость коэффициента множественной корреляции по критерию Фишера (модель информативна, если расчетное значение больше табличного) и коэффициент Бокса—Веца (модель информативна в случае, если F-расчетное больше или равно $10 \times F$ -табличное).

7.1. Анализ структуры связей и информативности модели внутрисердечной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с начальной сердечной недостаточностью

В табл. 7.1 представлены параметры, характеризующие информативность разработанных моделей внутрисердечной гемодинамики у больных с СН различного генеза. Параллельно с анализом информативности про-

Таблица 7.1. Результаты анализа информативности моделей внутрисердечной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с начальной сердечной недостаточностью

R	R2	Дисперсия	Остаточная дисперсия	F-расч.	F-крит.	Критерий Бокса-Веза
Модель №1						
ФВ ЛЖ = 77,88 + 0,05 КДИ – 2,51 Е/А ЛЖ – 0,49 ViA ЛЖ – 91,75 AFF ЛЖ + 2,92 КДД – 185,95 КДД/КДО – 0,27 КСД + 12,06 КСД/КСО – 0,234 ViA ПЖ						
0,83	0,69	1499,12	46,72	32,08	1,33	24,12
Модель №2						
ФВ ЛЖ = 37,28 + 0,092 КДИ – 0,73 Е/А ЛЖ + 3,08 AFF ЛЖ – 59,0 КДД/КДО + 10,18 КСД/КСО – 0,50 ViA ПЖ						
0,77	0,60	1949,38	59,17	28,03	1,33	24,74
Модель №3						
ФВ ЛЖ = 47,29 + 9,50 AFF ЛЖ – 0,74 КДД/КДО + 8,12 КСД/КСО – 0,34 ViA ПЖ						
0,74	0,55	2678,19	65,58	40,84	1,325	30,8

водился анализ структуры моделей для выявления и исключения незначимых или мало значимых регрессоров.

Анализ структуры связей позволяет получить графическую иллюстрацию распространения силы влияния регрессоров на отклик. Сила влияния определяется как доля участия регрессора, рассчитываемая через отношение суммы квадратов, объясняемой данным регрессором, к общей сумме квадратов.

Модель внутрисердечной гемодинамики у больных ИБС с начальной СН, построенная на корреляционных зависимостях высокой силы, имеет вид:

$$\text{ФВ ЛЖ} = 77,88 + 0,05 \text{ КДИ} - 2,51 \text{ Е/А ЛЖ} - 0,49 \text{ ViA ЛЖ} - 91,75 \text{ AFF ЛЖ} + 2,92 \text{ КДД} - 185,95 \text{ КДД/КДО} - 0,27 \text{ КСД} + 12,06 \text{ КСД/КСО} - 0,234 \text{ ViA ПЖ}.$$

При предварительном просмотре модели обнаруживаются математические зависимости между некоторыми ее регрессорами (КДИ и КДД/КДО, КСД и КСД/КСО, ViA ЛЖ и AFF ЛЖ), что может отражать наличие ошибки в определении структуры уравнения регрессии. Для исключения такой ситуации проведен анализ структуры связей модели

с графической иллюстрацией силы влияния регрессоров на отклик (рис. 7.1). Нормальное распределение силы влияния должно представлять собой убывающую кривую, близкую по характеру к экспоненте (С. Н. Лапач, 2000).

Преобразование модели осуществлялось поэтапно. На первом этапе из нее были исключены регрессоры, имевшие математические связи и менее значимые статистически (КДД, КСД и ViA ЛЖ). Изменения модели и ее информативности отражены в табл. 7.1, а структура связей — на рис. 7.2.

На следующем этапе из модели исключены регрессоры КДИ (как математически связанный с регрессором КДД/КДО и менее значимый) и E/A ЛЖ (нарушающий нормальный “вид” распределения силы влияния регрессоров на отклик). Параметры модели также представлены в табл. 7.1 и на рис. 7.3.

Как видно из данных табл. 7.1, исходная модель внутрисердечной гемодинамики у больных ИБС с начальной СН обладала достаточной информативностью по величинам множественного коэффициента корреляции R, критерия Фишера F (степени свободы для дисперсии модели больше остаточной дисперсии) и Бокса—Веца (более 10). Однако анализ структуры уравнения свидетельствовал о ее неоптимальности, что подтверждалось неэкспоненциальным характером распределения силы влияния регрессоров. Исключение регрессоров, связанных математическими зависимостями, не внесло существенных изменений в информативность анализируемой модели внутрисердечной гемодинамики (критерии Бокса—Веца соответственно 24,12 и 24,74), однако существенно улучшило структуру связей (рис. 7.2).

Дополнительное исключение из анализируемой модели регрессоров с низкой силой влияния на отклик из модели №2 (модель №3) позволило

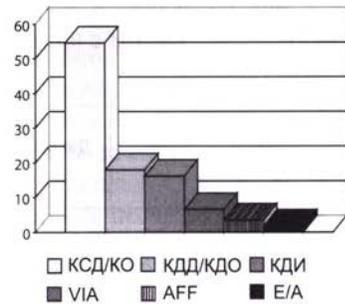


Рис. 7.1. Распределение силы влияния регрессоров модели № 1 внутрисердечной гемодинамики у больных ИБС с начальной СН



Рис. 7.2. Распределение силы влияния регрессоров модели № 2 внутрисердечной гемодинамики у больных ИБС с начальной СИ

добиться оптимальной структуры уравнения регрессии (рис. 7.3) и значительно повысить ее информативность (критерий Бокса—Веца 30,8).

Таким образом, анализ качества модели внутрисердечной гемодинамики у больных ИБС с начальной СН свидетельствует о том, что она обладает доказанными свойствами адекватности и устойчивости. Анализ информативности модели позволил оптимизировать структуру связи и повысить критерий, количественно ее отражающий. Необходимо также отметить, что исключение таких регрессоров, как Е/А ЛЖ и КДД ЛЖ не

снизило, а повысило информативность модели. В окончательном виде модель внутрисердечной гемодинамики у больных начальной СН коронарогенного генеза имеет вид:

$$\text{ФВ ЛЖ} = 47,29 + 9,50 \text{ AFF ЛЖ} - 0,74 \text{ КДД} + 8,12 \text{ КСД/КСО} - 0,34 \text{ ViA ПЖ.}$$

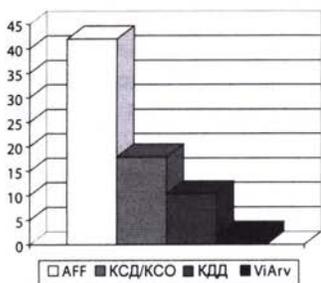


Рис. 7.3. Распределение силы влияния регрессоров в модели №3 внутрисердечной гемодинамики у больных ИБС с начальной СН

Анализ структуры связей этого уравнения (рис. 7.3) свидетельствует о том, что ведущими в формировании величины ФВ ЛЖ у больных ИБС с начальной СН являются параметры AFF, КСД/КСО, КДД ЛЖ и ViA ПЖ. При этом регрессоры AFF и КСД/КСО имеют положительное влияние на отклик

(соответственно 35% и 15%), а регрессоры КДД и ViA ПЖ — отрицательное (соответственно 8,6% и 2,0%). Проведенный анализ дает основание утверждать, что у больных ИБС с начальной СН величина ФВ ЛЖ на 35% зависит от вклада систолы ЛП в диастолическое наполнение ЛЖ и на 15% от сократительной активности миокарда ЛЖ. Рост КДД способствует уменьшению величины ФВ и его вклад в величину этого показателя составляет 8,6%. Интересно отметить, что 2% величины ФВ ЛЖ составляют параметры ViA ПЖ, а отрицательный знак перед этим регрессором свидетельствует, видимо, о том, что при снижении ФВ ЛЖ происходит компенсаторное усиление функции ПП.

7.2. Анализ структуры связей и информативности модели внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом

Модель внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом с начальной СН, построенная на корреляционных зависимостях высокой силы, имеет вид:

$$\begin{aligned} \Phi В = 51,12 - 0,14 \text{ КДНС} - 5,58 \text{ МЖП} - 1,04 \text{ КСИ} - \\ - 0,013 \text{ ОПСС} + 3,99 \text{ КСД/КСО} + 3,98 \text{ PVE} - 7,4 \text{ ViA ЛЖ} + \\ + 1,52 \text{ ViE ЛЖ} + 159,05 \text{ AFF ЛЖ} + 2,64 \text{ ViA ПЖ} \end{aligned}$$

Как и в предыдущей модели, в модели гемодинамики у больных гипотиреозом наблюдаются математические зависимости некоторых регрессоров, что приводило к низкой ее информативности (Критерий Бокса—Веца 2,22). Для улучшения структуры уравнения регрессии были проведены поэтапные преобразования, аналогичные таковым в моделях внутрисердечной гемодинамики у больных ИБС. Этапы преобразования модели и ее новые параметры представлены в табл. 7.2.

Таблица 7.2. Результаты анализа информативности моделей внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом

R	R2	Дисперсия	Остаточная дисперсия	F-расч.	F-крит.	Критерий Бокса-Веца
Модель №1						
$\Phi В = 51,12 - 0,14 \text{ КДНС} - 5,58 \text{ МЖП} - 1,04 \text{ КСИ} - 0,013 \text{ ОПСС} + 3,99 \text{ КСД/КСО} + 3,98 \text{ PVE} - 7,4 \text{ ViA ЛЖ} + 1,52 \text{ ViE ЛЖ} + 159,05 \text{ AFF ЛЖ} + 2,64 \text{ ViA ПЖ}$						
0,98	0,96	166,56	23,96	6,95	3,11	2,22
Модель №2						
$\Phi В ЛЖ = 69,35 + 3,61 \text{ МЖП} - 0,59 \text{ КСИ} - 0,15 \text{ ОПСС} + 5,21 \text{ КСД/КСО} + 9,6 \text{ AFF ЛЖ} + 0,33 \text{ ViA ПЖ}$						
0,98	0,95	281,36	10,64	26,42	2,70	9,78
Модель №3						
$\Phi В ЛЖ = 74,09 - 0,50 \text{ КСИ} - 0,14 \text{ ОПСС} + 5,44 \text{ КСД/КСО}$						
0,97	0,94	556,83	9,35	59,57	2,57	23,18

В первую очередь из каждой пары регрессоров, объединенных математической зависимостью, были исключены имевшие меньшую силу влияния — в частности, регрессоры КДНС, PVE, ViA и ViE ЛЖ. Модель 2 и параметры ее информативности представлены в табл. 7.2. Как видно из приведенных данных, информативность этой модели выше исходной, но также не достаточна (критерий Бокса—Веца 9,78). Анализ структуры связей уравнения регрессии модели 2 (рис. 7.4) свидетельствует о наличии “обрыва” в их распределении. Это означает, что следующие за обрывом регрессоры являются статистически незначимыми и включать их в модель не

следует. В связи с этим из модели № 3 внутрисердечной гемодинамики были исключены также регрессоры МЖП, AFF ЛЖ и ViA ПЖ. Модель № 3 и ее параметры представлены в табл. 7.2 (рис. 7. 5).

Как видно из данных таблицы, модель № 3 обладает доказанной информативностью (критерий Бокса—Веца 23,18). Повышение информативности было достигнуто последовательным исключением дублирующих или статистически незначимых регрессоров. В окончательном виде модель внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом имеет вид:

$$\text{ФВ ЛЖ} = 74,09 - 0,50 \text{ КСИ} - 0,14 \text{ ОПСС} + 5,44 \text{ КСД/КСО}.$$

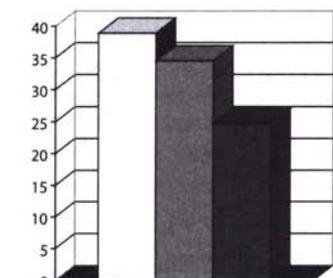


Рис. 7.5. Распределение силы влияния регрессоров в модели внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом

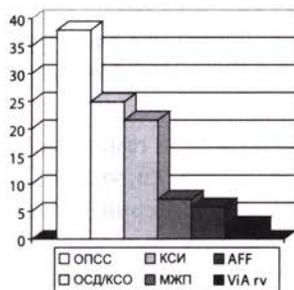


Рис. 7.4. Распределение силы влияния регрессоров в модели №2 внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом

Анализ окончательной модели внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом свидетельствует о том, что на величину ФВ у этой категории пациентов существенное влияние оказывают такие параметры, как КСИ, ОПСС и КСД/КСО. При этом, если сократительная способность миокарда ЛЖ естественно повышает ФВ, то увеличение КСИ и ОПСС способствует ее уменьшению. Сила влияния величины ОПСС на ФВ ЛЖ составляет (с учетом стандартной ошибки) — 32,9%, КСД/КСО — 29,2% и КСИ — 20,8%.

7.3. Анализ структуры связей и информативности модели внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической алкогольной интоксикацией

Модель внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической алкогольной интоксикацией и признаками начальной СН, построенная на корреляционных зависимостях высокой силы, имеет вид:

$$\begin{aligned} \text{ФВ} = & 54,18 - 1,32 \text{ ПЖ} - 2,01 \text{ ЛП} + 0,12 \text{ КДИ} - 38,99 \text{ IVRT ЛЖ} + \\ & + 7,91 \text{ МЖП} - 12,45 \text{ ЗСЛЖ} + 6,31 \text{ КСД/КСО} + 0,06 \text{ ЧСС} - \\ & - 104,56 \text{ КДД/КДО} + 26,33 \text{ AFF ЛЖ} \end{aligned}$$

В исходной модели гемодинамики у больных этой группы просматриваются те же недостатки, что и в предыдущих моделях, что делает ее малоинформативной (критерий Бокса—Веца 3,64). Однако регрессоров, связанных математическими зависимостями меньше и их значимость практически одинакова. Поэтому оптимизация этой модели проводилась в зависимости от результатов анализа влияния ее регрессоров.

Нормальное распределение силы влияния регрессоров исходной модели внутрисердечной гемодинамики у больных этой группы имеет „об-

Таблица 7.3. Результаты анализа информативности моделей внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической алкогольной интоксикацией

R	R2	Дисперсия	Остаточная дисперсия	F-расч.	F-крит.	Критерий Бокса-Веца
Модель № 1						
ФВ = 54,18 – 1,32 ПЖ – 2,01 ЛП + 0,12 КДИ – 38,99 IVRT ЛЖ + 7,91МЖП – 12,45 ЗСЛЖ + 6,31КСД/КСО + 0,06 ЧСС – 104,56 КДД/КДО + 26,33 AFF ЛЖ						
0,90	0,82	101,93	15,22	6,69	1,84	3,64
Модель № 2						
ФВ ЛЖ = 49,38 – 2,08 ЛП + 0,146 КДИ + 5,47МЖП – 10,9 ЗСЛЖ + 6,85КСД/КСО – 88,18 КДД/КДО + 22,84 AFF ЛЖ						
0,89	0,79	141,51	14,29	9,91	1,82	5,44
Модель № 3						
ФВ ЛЖ = 37,54 + 0,28КДИ – 3,45 ЗСЛЖ + 5,57КСД/КСО + 3,72 AFF ЛЖ						
0,82	0,68	210,77	19,26	10,94	1,80	6,07
Модель № 4						
ФВ ЛЖ = 36,22 + 0,28КДИ - 3,29 ЗСЛЖ + 5,48КСД/КСО						
0,82	0,73	210,77	19,26	10,94	1,79	6,11
Модель № 5						
ФВ ЛЖ = 33,63 + 0,27КДИ + 5,46КСД/КСО						
0,82	0,67	414,89	18,17	22,84	1,78	12,83

рыв”, который свидетельствует о недостаточном влиянии трех последних регрессоров на результат уравнения регрессии. Для улучшения структуры уравнения регрессии были проведены поэтапные преобразования, аналогичные таковым в моделях внутрисердечной гемодинамики у больных ИБС. В связи с этим из следующей математической модели были исключены регрессоры IVRT ЛЖ, ПЖ и ЧСС. Данные этой модели представлены в табл. 7.3 и на рис. 7.6

Параметры информативности модели № 2 внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической алкогольной интоксикацией выше, чем модели 1, однако остаются достаточно низкими (критерий Бокса—Веца 5,44). Анализ структуры связей этой модели свидетельствует о том, что регрессоры ЛП, МЖП и КДД/КДО имеют одинаковое влияние на отклик, в связи с чем из последующего анализа они были исключены (С. Н. Лапач и соавт., 2000).

Модель № 3 рассчитывалась с оставшимися регрессорами (КДИ, ЗСЛЖ, КСД/КСО и AFF ЛЖ). Ее параметры представлены в табл. 7.3. Однако и эта модель оказалась недостаточно эффективной (критерий Бокса—Веца 6,07). В связи с этим из следующих моделей последовательно исключались регрессоры, оказывающие наименьшее влияние на систему: AFF и ЗСЛЖ (модели № 4 и № 5). Как видно из данных табл. 7.3, только последняя модель достоверно информативна по критерию Бокса—Веца (12,83).

Таким образом, в окончательном виде модель внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической алкогольной интоксикацией имеет вид:

$$\text{ФВ ЛЖ} = 33,63 + 0,27 \text{ КДИ} + 5,46 \text{ КСД/КСО}.$$

Анализ окончательной модели внутрисердечной гемодинамики у больных хронической алкогольной интоксикацией свидетельствует о том, что на величину ФВ у этой категории пациентов существенное влияние оказывают такие параметры, как КДИ ЛЖ и его сократительная активность. Согласно распределению силы влияния этих регрессоров,

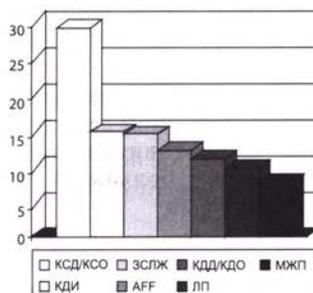


Рис. 7.6. Распределение силы влияния регрессоров в модели внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической алкогольной интоксикацией

они оказывают почти одинаковое влияние на ФВ ЛЖ (соответственно 27,4% и 23,8%).

7.4. Факторы, влияющие на формирование коронарогенной и некоронарогенной сердечной недостаточности на начальных этапах. Сопоставительный анализ моделей внутрисердечной гемодинамики у больных с начальной сердечной недостаточностью различного генеза

Проведенные нами исследования доказали участие различных факторов в формировании СН на начальном этапе у больных с коронарогенными и некоронарогенными заболеваниями миокарда.

Первичный анализ показателей внутрисердечной гемодинамики у больных ИБС с начальной СН, проведенный при помощи вариационной статистики, позволил сделать следующие выводы:

1. При СН I ФК NYHA имеет место скрытая систолическая дисфункция ЛЖ и ПЖ, проявляющаяся в изменении скоростных и (или) временных параметров потоков в их выносящих трактах и компенсаторным повышением сократительной способности миокарда ЛЖ.

2. При СН II ФК NYHA, наряду с изменениями потоков в выносящих трактах обоих желудочков, имеет место снижение ФВ ЛЖ при отсутствии повышения сократимости миокарда и выраженности эксцентрической ГЛЖ на уровне таковой у больных с СН I ФК NYHA.

3. При начальной СН имеют место однонаправленные, более выраженные при II ФК NYHA, нарушения диастолического наполнения обоих желудочков с изменением соотношения раннего и предсердного пиков, увеличением вклада предсердий в наполнение соответствующих желудочков.

Данные корреляционного анализа позволили дополнить выводы, полученные на основании вариационной статистики, следующими:

1. Ведущим фактором, определяющим характер диастолического наполнения обоих желудочков у больных ИБС с начальной СН, является КДД ЛЖ.

2. У больных ИБС с начальной СН имеются минимально выраженные, но статистически подтвержденные, межжелудочковые взаимодействия, в первую очередь определяемые изменениями параметров систолы левого предсердия, повышенной жесткостью камеры ЛЖ и его КДД.

Эти выводы были подтверждены результатами дисперсионного анализа, который показал, что все выявленные нами связи носили неслучайный характер.

Вариационный анализ показателей внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом показал наличие у них кардиомиопатии, проте-

кающей с однонаправленными изменениями диастолического наполнения обоих желудочков, обусловленными нарушениями процессов активного расслабления их миокарда и сниженной конечно-диастолической податливостью камер при отсутствии гипертрофии их стенок и дилатации полостей с компенсаторной гиперфункцией обоих предсердий. Наличие изменений параметров кровотока в аорте и легочной артерии не позволяет исключить наличия у этих пациентов скрытой систолической дисфункции обоих желудочков.

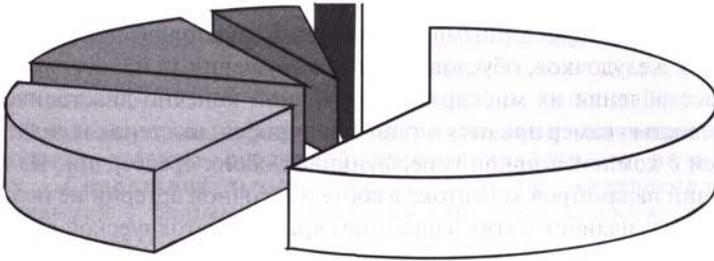
Согласно данным корреляционного анализа, проведенного в этой группе, одной из ведущих причин как систолической, так и диастолической дисфункции ЛЖ у больных гипотиреозом является ухудшение условий его опорожнения, обусловленное повышением ОПСС. По данным корреляционного анализа, по мере роста ОПСС у больных гипотиреозом появляются признаки ремоделирования ЛЖ с их направленностью в сторону гипертрофии и дилатации ЛЖ с повышенной сократительной активностью его миокарда. Изменения функционального состояния ПЖ и ЛЖ взаимосвязаны. Однако проведенный дисперсионный анализ ANOVA не подтвердил зависимость сократительной активности ЛЖ от степени его дилатации у пациентов этой группы, а также взаимосвязь выраженности дилатации ЛЖ и величины объемного кровотока в раннюю диастолу на трикуспидальном клапане, в связи с чем эти критерии из дальнейшего анализа были исключены.

Результаты вариационного анализа показателей внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической алкогольной интоксикацией позволяли сделать следующие выводы:

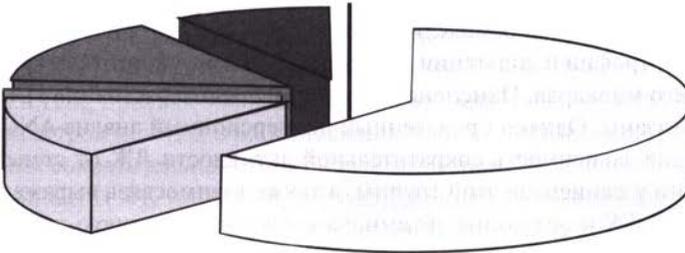
1. Для пациентов с хронической алкогольной интоксикацией характерна скрытая систолическая дисфункция обоих желудочков. Компенсация кровотока в ЛЖ у пациентов этой группы достигается за счет повышения сократимости его миокарда, а в ПЖ через механизм Франка—Старлинга при умеренной его дилатации.

2. Диастолическая дисфункция у больных с хронической алкогольной интоксикацией носит однонаправленный характер и свидетельствует о нарушениях процессов активного расслабления их миокарда и повышенной жесткости камер с извращением соотношения пиковых скоростей при возрастании роли предсердий в наполнении соответствующих желудочков.

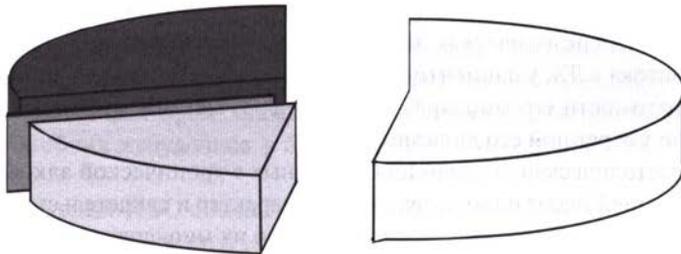
При корреляционном анализе полученных результатов было выявлено, что параметры насосной функции ЛЖ у больных с хронической алкогольной интоксикацией зависят от КДНС ЛЖ, сократимости его миокарда, выраженности дилатации ЛЖ и ЧСС. Параметры диастолической функции связаны с КДНС, жесткостью камеры и выраженностью дилата-



Модель внутрисердечной гемодинамики у больных ИБС



Модель внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом



□ Станд. □ Ошибка КСД/КСО ■ КДД ■ AFF ■ ViA ■ ОПСС ■ КСИ

Модель внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической алкогольной интоксикацией

Рис. 7.7. Модели внутрисердечной гемодинамики

ции ЛЖ. Параметры диастолической функции ПЖ взаимосвязаны со структурными изменениями ЛЖ, ПЖ и ЛП, а также состоянием диастолического наполнения ЛЖ. При дисперсионном анализе был подтвержден неслучайный характер всех выявленных связей, кроме зависимости IVRT и толщины МЖП, что не подтвердило зависимости нарушений процессов расслабления миокарда ЛЖ от выраженности его гипертрофии.

На рис. 7.7 представлены силы влияния регрессоров математических моделей внутрисердечной гемодинамики у больных обследованных групп.

Как следует из приведенных данных и всего предшествующего анализа, в окончательных моделях внутрисердечной гемодинамики, построенных по одному принципу и на основе одинаковых показателей внутрисердечной гемодинамики, у больных с начальной СН при различных заболеваниях миокарда принимают участие различные регрессоры. При этом во всех моделях более 50% величины ФВ ЛЖ относится к стандартной ошибке, что свидетельствует о возможности определения на основании параметров внутрисердечной гемодинамики менее 50% ее величины (при ИБС 42%, гипотиреозе 38% и хронической алкогольной интоксикации 48%).

В модели внутрисердечной гемодинамики у больных ИБС принимают участие регрессоры КСД/КСО и КДД, которые определяют соответственно 22% и 13% величины ФВ. На долю влияния регрессоров АФФ ЛЖ и ViA ПЖ относится суммарно 7% величины ФВ ЛЖ, но их место в приведенной модели доказано всем предыдущим анализом.

На величину ФВ ЛЖ у больных гипотиреозом, согласно рассчитанной нами математической модели внутрисердечной гемодинамики, равное влияние оказывают два регрессора (ОПСС и КСД/КСО, соответственно 15% и 14% величины), несколько меньшее влияние регрессора КСИ (9%).

В математической модели внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической алкогольной интоксикацией принимают участие два регрессора, сила влияния которых достаточно высока. На величину ФВ ЛЖ у этих пациентов существенное влияние оказывают КСД/КСО (19%) и КДИ ЛЖ (29%).

Таким образом, проведенный нами анализ показал, что на величину ФВ ЛЖ у больных с различными заболеваниями миокарда влияют различные параметры внутрисердечной гемодинамики, которые могут определять до 48% ее величины. Необходимо отметить, что, несмотря на разнообразие регрессоров, входящих в математические модели внутрисердечной гемодинамики у больных с коронарогенными и некоронарогенными заболеваниями миокарда, все они включают регрессор КСД/КСО, сила влияния которого составляет минимально 14% (у больных гипотиреозом) и максимально 22% (у больных ИБС).

Таблица 7.4. Зависимость величины показателя КСД/КСО от показателей структурно-функционального состояния сердца (коэффициент корреляции, r) у больных с различными заболеваниями миокарда

Связи	Больные с начальной СН различного генеза		
	ИБС	Гипотиреоз	Хроническая алкогольная интоксикация
КСД/КСО — ФВ ЛЖ	0,69	0,83	0,39
КСД/КСО — инММЛЖ	0,32	0,58	0,55
КСД/КСО — отМЖП			0,51
КСД/КСО — отЗСЛЖ			0,50
КСД/КСО — ОТС			0,51
КСД/КСО — КДИ ЛЖ	0,63		0,83
КСД/КСО — ЧСС	0,33		0,51
КСД/КСО — КДНС ЛЖ	0,37		0,63

Примечание. Представлены только статистически значимые зависимости ($p < 0,05$)

Показатель КСД/КСО был предложен К. Sagawa (1981) как конечно-систолический индекс сократимости миокарда, не зависящий от пост- и преднагрузки. Согласно полученным нами данным, в группах больных с начальной СН различного генеза имело место увеличение средних величин этого показателя, а результаты корреляционного и дисперсионного анализа свидетельствует о его влиянии на параметры систолической функции ЛЖ во всех анализируемых группах. Анализ связей величин показателя КСД/КСО при различных заболеваниях миокарда представлен в табл. 7.4.

Из данных таблицы видно, что величина КСД/КСО взаимосвязана с величинами, отражающими выраженность гипертрофии стенок ЛЖ (МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ и их индексами), его дилатации (КДИ), а также ЧСС. Наличие прямых корреляционных зависимостей между величиной КСД/КСО и КДИ ЛЖ у больных с ИБС и хронической алкогольной интоксикацией свидетельствовало об увеличении сократительной способности миокарда ЛЖ при увеличении КДИ ЛЖ и отражало включение механизма Франка—Старлинга. Необходимо отметить, что у больных гипотиреозом по данным дисперсионного анализа корреляционная связь между величинами КСД/КСО и КДИ ЛЖ ($r = 0,43$) носила случайный характер, что практически исключает участие механизма Франка—Старлинга в компенсации начальной СН у пациентов данной группы. Прямые корреляционные связи величины показателя КСД/КСО с параметрами, отражающими выраженность ГЛЖ (инММЛЖ, отМЖП, отЗСЛЖ, ОТС,

КДНС), свидетельствуют о том, что на этом этапе СН ГЛЖ носила, вероятно, компенсаторный характер. Нами были выявлены также прямые корреляционные связи между величинами показателя КСД/КСО и ЧСС. Наличие этих связей могло отражать участие СНС в процессах компенсации начальных нарушений внутрисердечной гемодинамики у обследованных нами пациентов.

Таким образом, наши исследования позволили уточнить механизмы формирования СН на начальных ее этапах у больных с коронарогенными и некоронарогенными заболеваниями миокарда. Результаты исследований и последующего их анализа свидетельствуют о том, что развитие СН различного генеза имеет свои особенности, а нарушения внутрисердечной гемодинамики у больных с СН различного генеза развиваются по различным сценариям. Кроме того, проведенные нами исследования показали значительную роль в нарушениях внутрисердечной гемодинамики сократительной активности миокарда ЛЖ и подтвердили высказанное нами ранее, на первый взгляд парадоксальное, предположение о возможности компенсаторного повышения сократительной активности миокарда ЛЖ у больных с начальной СН различного генеза.

ГЛАВА 8

СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С НАЧАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Активация СНС является одним из важных механизмов, в физиологических условиях обеспечивающих адаптацию миокарда к нагрузкам, и одним из первых механизмов компенсации острой СН (Л. Г. Воронков и соавт., 1999). Роль ВНС при хронической СН определяется балансом механизмов, поддерживающих и дестабилизирующих сердечно-сосудистый гомеостаз. На ранних этапах развития СН активация СНС играет важную роль в поддержании сердечного выброса путем увеличения ЧСС, повышения сократимости миокарда и увеличения венозного возврата. На этом этапе увеличение ОПСС и даже повышение АД, также являющееся следствием повышения активности СНС, являются “выгодными” организму, так как обеспечивают увеличение перфузионного давления на периферии и улучшение перфузии витальных органов (А. И. Дядык, 1999). В дальнейшем, по мере прогрессирования поражения миокарда и нарастания симптомов СН, симпатическая стимуляция становится избыточной и может способствовать прогрессированию симптомов этого синдрома (E. N. Prystowsky и соавт., 1996).

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что роль СНС при хронической СН неоднозначна. Однако в литературе отсутствуют сведения об изменениях состояния ВНС в начальных стадиях СН. Практически не разработаны вопросы влияния СНС на процессы формирования диастолической дисфункции желудочков сердца. В то же время известно, что раздражение симпатических нервов влияет не только на соотношение между КДО ЛЖ и силой его сокращения, но и оказывает существенное влияние на податливость миокарда (Е. И. Чазов, 1982).

В связи с этим задачей нашего исследования явилось изучение состояния ВНС и его взаимосвязь с функциональным состоянием сердца у больных ИБС с начальной СН.

Обследовано 48 больных ИБС (стенокардией напряжение не выше II ФК 31 пациент и диффузным кардиосклерозом 17 пациентов) в возрасте 48–74 года (в среднем $62,2 \pm 1,4$ года).

Оценка состояния ВНС проводилась с помощью 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ с последующим анализом ВСР согласно Стандарту, разработанному Рабочей группой Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и элект-

рофизиологии. Анализ ВСП проводился двумя методами на одном массиве флуктуаций RR: временным (Time Domain) и частотным (Frequency Domain) с последующей комплексной оценкой выявленных изменений.

Для оценки влияния состояния ВНС на параметры внутрисердечной гемодинамики у больных с начальной СН, проводился корреляционный анализ зависимостей показателей ВСП и некоторых показателей доплероэхокардиографического исследования сердца.

Временной анализ показателей ВСП использовался нами как скрининговый в связи с его большей клинической апробированностью (М. Н. Growford и соавт., 1999). Анализ временных показателей ВСП показал, что для большинства больных с начальной СН (36 обследованных, 75% случаев) характерно снижение ВСП, что свидетельствовало о преобладании симпатического тонуса. Уравновешенный тип состояния ВНС имел место у десяти (20,8%) и ваготонический тип — у двух пациентов (4,2%). В связи с этим были выделены две группы: первую составили 12 пациентов с вегетативным равновесием или преобладанием парасимпатических влияний, а вторую — 36 пациентов с преобладанием симпатического тонуса по данным временного анализа ВСП.

В табл. 8.1 представлены частотные и временные показатели ВСП и структурно-функционального состояния сердца у больных ИБС с начальной СН.

Анализ показателей спектральной мощности показал, что низкочастотный компонент спектра (LF-колебания) превышал нормальные значения у пациентов обеих клинических групп (соответственно в 9,9 и 3,2 раза, $p < 0,001$ и $< 0,01$). В то же время, у больных первой группы средняя величина показателя достоверно превышала ее значение во второй группе (в 3,1 раза, $p < 0,001$). Колебания HF-компонента спектра у больных с начальной СН существенно не отличались от нормы (p во всех случаях $> 0,05$). Однако при этом имели место различия в величинах показателя в сравниваемых группах. Так, его средняя величина у пациентов второй группы была достоверно выше, чем у пациентов со сниженной ВСП (в 3,4 раза, $p < 0,001$). Средние величины показателя LF/HF в обеих группах превышали нормальные значения (соответственно в 1,19 и 1,25 раза, p в обоих случаях $< 0,05$) без статистически значимых межгрупповых различий, что подтверждало наличие сдвига вегетативного баланса в сторону преобладания симпатических влияний в обеих группах.

Полученные нами результаты свидетельствовали о том, что у всех пациентов с начальной СН имеет место увеличение абсолютных и относительных показателей низкочастотного компонента мощности спектра ВСП, отражающего активность СНС. Однако у пациентов с неизменной

Таблица 8.1. Средние величины ($M \pm m$) показателей variability сердечного ритма и внутрисердечной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с начальной сердечной недостаточностью в зависимости от состояния симпатической нервной системы

Показатели	Здоровые лица (n = 30)	Больные с начальной СН		
		Общая группа (n = 48)	Нормальная или повышенная variability (n = 12)	Сниженная variability (n = 36)
Возраст, лет		62,23±1,4	59,7 ± 2,0	63,1 ± 1,6
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
Стадия СН		1,27 ± 0,06	1,17 ± 0,07	1,33 ± 0,08
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
Частота выявления стенокардии, %		64,6	41,7	72,2
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				< 0,05
Mean, мс	823,5 ± 54,5	1007,4 ± 168,95	1592,04 ± 221,3	812,5 ± 20,13
p		> 0,05	< 0,001	> 0,05
p ₁			< 0,05	> 0,05
p ₂				< 0,001
SDNN, мс	141 ± 39	98,1 ± 6,4	159,7 ± 6,6	77,6 ± 3,7
p		< 0,001	> 0,05	< 0,001
p ₁			< 0,001	< 0,01
p ₂				< 0,001
SDANN-i, мс	127 ± 35	74,9 ± 6,1	129,6 ± 8,13	56,6 ± 3,3
p		< 0,001	> 0,05	< 0,001
p ₁			< 0,001	< 0,05
p ₂				< 0,001
r-MSSD, мс	27 ± 12	43,9 ± 6,1	63,9 ± 8,1	37,2 ± 5,4
p		> 0,05	< 0,01	> 0,05
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				< 0,01
LF, мс	1170 ± 416	5687,9 ± 1012,9	11653,1 ± 1726,5	3699,5 ± 778,7
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,001	> 0,05
p ₂				< 0,001

Примечание: p- достоверность различия показателей по сравнению с нормой; p₁- достоверность различия показателей по сравнению с общей группой; p₂- достоверность различия показателей по сравнению с 1 группой;

1	2	3	4	5
HF, мс	975 ± 203	890,1 ± 206,9	1902,2 ± 439,9	552,7 ± 114,5
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05
p ₁			< 0,05	> 0,05
p ₂				< 0,001
LF/HF, ед	1,66 ± 0,08	2,05 ± 0,12	1,98 ± 0,13	2,07 ± 0,15
p		< 0,01	< 0,05	< 0,05
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
ЛП, см	3,43 ± 0,02	3,50 ± 0,09	3,24 ± 0,09	3,58 ± 0,09
p		> 0,05	< 0,05	> 0,05
p ₁			< 0,05	> 0,05
p ₂				< 0,01
МЖП, см	1,1 ± 0,07	1,22 ± 0,04	1,15 ± 0,03	1,25 ± 0,04
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
ФВ, %	62,2 ± 0,7	59,78 ± 1,43	58,21 ± 1,93	60,30 ± 1,62
p		> 0,05	< 0,01	> 0,05
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
МОС, л	4,67 ± 0,12	4,94 ± 0,19	4,56 ± 0,29	5,07 ± 0,21
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
IVRT ЛЖ, с	0,07 ± 0,002	0,092 ± 0,003	0,09 ± 0,003	0,092 ± 0,004
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
Е/А ЛЖ, ед	1,78 ± 0,04	0,97 ± 0,06	1,1 ± 0,10	0,94 ± 0,05
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
AFF ЛЖ, %	24,4 ± 0,66	40,1 ± 0,9	39,9 ± 1,0	40,2 ± 1,1
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
КДД/КДО ЛЖ, мм рт. ст/мл	0,05 ± 0,002	0,093 ± 0,005	0,096 ± 0,006	0,092 ± 0,005
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
КСД/КСО ЛЖ, мм рт.ст/мл	1,98 ± 0,04	2,23 ± 0,12	2,23 ± 0,16	2,23 ± 0,13

1	2	3	4	5
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
E/A ПЖ, ед	1,65 ± 0,04	1.11 ± 0,05	1,19 ± 0,06	1,08 ± 0,06
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
AFF ПЖ, %	26,8 ± 1,02	37,53 ± 1,2	33,8 ± 1,1	38,8 ± 1,4
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
PVа, м/с	1,1 ± 0,02	1,01 ± 0,03	1,01 ± 0,03	1,01 ± 0,03
p		< 0,05	< 0,05	< 0,05
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
АТa, с	0,08 ± 0,003	0,099 ± 0,005	0,10 ± 0,008	0,097 ± 0,04
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
PVla, м/с	0,69 ± 0,02	0,71 ± 0,018	0,73 ± 0,021	0,71 ± 0,022
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05
АТla, с	0,16 ± 0,001	0,13 ± 0,004	0,14 ± 0,007	0,13 ± 0,004
p		< 0,001	< 0,01	< 0,01
p ₁			> 0,05	> 0,05
p ₂				> 0,05

по данным временного анализа ВСР имеет место увеличение также и абсолютного показателя колебаний высокочастотного компонента, отражающего влияние парасимпатической нервной системы, по сравнению с таковым при сниженной ВСР.

Таким образом, комплексный анализ ВСР методами временного и частотного анализа позволяет детализировать нарушения ВНС у больных с начальной СН и сделать вывод о том, что для них характерно преобладание активности симпатического отдела ВНС, которое у 25% больных может носить скрытый характер в связи с увеличенным влиянием парасимпатического ее отдела.

В табл. 8.1 представлены также средние величины показателей, отражающих структурно-функциональные изменения сердца больных с начальной СН в зависимости от состояния ВСП по данным временного ее анализа.

Как видно из приведенных данных, существенных различий в средних величинах анализируемых показателей у больных с начальной СН в зависимости от состояния ВСП не выявлено (p между группами во всех случаях $> 0,05$). Изменения показателей структурно-функционального состояния сердца в обеих группах имели однонаправленный характер и соответствовали изменениям, описанным нами у таких больных ранее. Однако необходимо отметить, что ФВЛЖ в группе больных с отсутствием изменений ВСП было достоверно ниже нормы (на 6,4%, $p < 0,01$), в то время как у больных со сниженной ВСП не отличалась от таковой ($p > 0,05$). Эти данные могут свидетельствовать о возможном участии СНС в поддержании на нормальном уровне параметров насосной функции ЛЖ у этой категории пациентов.

Для выявления влияния состояния ВНС на структурно-функциональное состояние сердца нами был проведен корреляционный и дисперсионный анализ, результаты которого представлены в табл. 8.2.

Как видно из приведенных данных, корреляционный анализ зависимости показателей внутрисердечной гемодинамики от состояния ВСП в общей группе больных с начальной СН не выявил существенных влияний ее временных или частотных параметров на структурно-функциональное состояние сердца (p связей во всех случаях $> 0,05$), в том числе на такие параметры, как жесткость камеры ЛЖ, его сократительная активность. Были выявлены только прямые корреляционные связи средней силы между величинами соотношения LF/HF и пиковой скоростью кровотока в выносящем тракте ($r = 0,41$, $p < 0,05$), которая, согласно нашим данным (М. П. Бойчак и соавт., 2001), является одним из ранних критериев систолической дисфункции ЛЖ.

Интересно отметить, что между LF- и HF-компонентами спектра ВСП также имела место корреляционная прямая связь высокой силы ($r = 0,71$, $p < 0,001$), которая свидетельствовала о том, что у больных с начальной СН по мере роста колебаний LF-компонентов мощности спектра, отражающих активность СНС, имеет место рост колебаний HF-компонентов спектра, отражающих рост парасимпатических влияний.

Данные этого этапа корреляционного анализа не позволили выявить механизмы, через которые реализовалось воздействие СНС на функциональное состояние ЛЖ. Отчасти это могло быть обусловлено тем, что для построения корреляционной матрицы использовались параметры всех обследованных больных ИБС, которые имели различное состояние ВСП.

Таблица 8.2. Коэффициенты корреляции (r) и данные дисперсионного анализа (F) связей между показателями variability сердечного ритма и внутрисердечной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с начальной сердечной недостаточностью

Анализируемые связи	r	p	F-расч.	F-крит.
Общая группа (n = 48)				
LF – HF	0,71	< 0,001	234,63	4,35
LF/HF – PVa	0,41	< 0,01	228,46	4,35
Группа с нормальной или повышенной ВСП (n = 12)				
SDNN – КДД/КДО ЛЖ	-0,45	< 0,05	237,85	4,35
SDANN-i – КДД/КДО	-0,54	< 0,01	90,54	4,35
LF – HF	0,77	< 0,001	12,93	4,35
LF – CH	-0,38	< 0,05	19,77	4,35
LF – ФВ	0,58	< 0,01	19,59	4,35
HF – КДД/КДО	-0,50	< 0,01	7,73	4,35
LF /HF – КСД/КСО	0,49	< 0,05	4,18	4,35
LF /HF – PVa	0,56	< 0,01	11,92	4,35
LF /HF – CH	-0,39	< 0,05	10,62	4,35
Группа со сниженной ВСП (n = 36)				
SDNN – ЛП	-0,47	< 0,05	283,17	4,007
SDNN – МЖП	-0,38	< 0,05	301,08	4,007
r-MSSD – ЛП	-0,38	< 0,05	31,46	4,007
LF – HF	0,62	< 0,01	10,70	4,007

Примечание. В таблице указаны только достоверные корреляционные зависимости

В связи с этим корреляционный анализ был проведен также в зависимости от направленности изменений этого фактора.

В табл. 8.2 представлены коэффициенты корреляции связей между анализируемыми показателями у больных с начальной СН в зависимости от ВСП.

Корреляционный анализ зависимостей между параметрами структурно-функционального состояния сердца и ВСП у больных со сниженной ВСП показал наличие ряда зависимостей, которые не выявлялись в общей группе больных. Так, были выявлены обратные корреляционные связи между переднезадним размером ЛП и рядом показателей обоих методов анализ ВСП: SDNN, r-MSSD и LF (r соответственно $-0,47$; $-0,38$ и $0,43$, p во всех случаях $< 0,05$). Отмечена также слабая обратная связь между величинами SDNN и МЖП ($r = -0,38$, $p < 0,05$). Эти данные могут свиде-

тельствовать о том, что активация СНС способствует гипертрофии МЖП и дилатации ЛП. Результаты этого этапа анализа также подтвердили взаимосвязь между величинами низкочастотных и высокочастотных колебаний спектра общей мощности ВСР (r связи величин HF- и LF-спектров 0,62, $p < 0,01$).

Анализ корреляционных зависимостей в группе больных с нормальной или повышенной ВСР также позволил выявить наличие ряда существенных связей между состоянием ВНС и функциональным состоянием сердца.

У больных этой подгруппы выявлена обратная слабая корреляционная связь между ФК СН NYHA и направленностью вегетативного баланса, а также величиной колебаний LF-спектра (r соответственно $-0,39$ и $-0,38$, p в обоих случаях $< 0,05$), наличие которой свидетельствовало о том, что при более высоких величинах показателя LF/HF (сдвиге вегетативного баланса в сторону преобладания симпатической активации) ФК СН ниже.

В этой группе больных было выявлено также влияние состояния ВНС на жесткость камеры ЛЖ. Между величинами показателя КДД/КДО и величинами SDNN и SDANN- i имели место обратные корреляционные зависимости средней силы с (r соответственно $-0,45$; $-0,54$, p в обоих случаях $p < 0,01$), что отражало увеличение жесткости камеры ЛЖ при увеличении симпатической стимуляции. Увеличение колебаний HF-спектра способствовало уменьшению величины показателя КДД/КДО ($r = -0,50$, $p < 0,01$). Эти данные указывали на разнонаправленное воздействие симпатических и парасимпатических влияний на диастолическую податливость ЛЖ. Согласно полученным нами данным, усиление симпатических влияний сопровождалось увеличением, а парасимпатических — уменьшением жесткости камеры ЛЖ.

Выявлены зависимости между величинами колебаний LF-спектра и ФВ ЛЖ ($r = 0,58$, $p < 0,01$), величинами показателей КСД/КСО и LF/HF ($r = 0,49$, $p < 0,01$), LF/HF и пиковой скоростью в аорте ($r = 0,56$, $p < 0,01$), которые свидетельствовали о более высокой сократительной способности миокарда ЛЖ и ФВ с нормализацией кровотока в выносящем его тракте у пациентов с более высоким уровнем активации СНС. Однако необходимо отметить, что достоверность связи между показателем, отражающим сократимость миокарда ЛЖ (КСД/КСО), и величиной вегетативного баланса не подтверждена при проведении дисперсионного анализа (табл. 8.2), что не исключает случайный ее характер.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что для больных ИБС с начальной СН характерно преобладание активности симпатического отдела ВНС, которое у 25% больных может

носить скрытый характер в связи с увеличенным влиянием парасимпатического ее отдела. Спектральный анализ позволяет диагностировать скрытое повышение активности СНС у больных с сохраненной ВСР по данным временного ее анализа. При начальной СН повышение активности СНС коррелирует с повышением скоростных параметров кровотока в выносящем тракте ЛЖ ($r = 0,41$) и ассоциируется с более высокой ФВ ЛЖ.

Корреляционный анализ связей между показателями, отражающими структурно-функциональные изменения сердца, и ВСР у больных с ее снижением свидетельствует о том, что активация СНС способствует гипертрофии МЖП и дилатации ЛП. Анализ связей между анализируемыми показателями у больных с сохраненной по данным временного анализа ВСР показал влияния активации СНС на показатели насосной функции ЛЖ (ФВ, пиковая скорость потока в его выносящем тракте), а также жесткость камеры ЛЖ.

Результаты проведенных нами исследований отчасти совпадают с данными литературы, касающимися изменений ВСР у больных с СН. Это относится, прежде всего, к положению о том, что для больных с СН различного генеза характерно преобладание тонуса СНС. Однако практически во всех работах, посвященных изучению состояния ВНС при СН высоких ФК NYHA, отмечалось преобладание тонуса СНС и/или снижение вагусных модуляций (D. Gordon и соавт., 1988; M. L. Appel и соавт., 1989; P. F. Binkley и соавт., 1991; A. Milliani и соавт., 1991; J. Nolan и соавт., 1992; M. V. Kamath и соавт., 1993; A. Mortara и соавт., 1994; J. P. Saul и соавт., 1988). Наши исследования свидетельствуют о том, что для больных с начальной СН характерно увеличение симпатических влияний, которое в 25% случаев может носить скрытый характер в связи с относительным увеличением и парасимпатических влияний. Кроме того, на этом этапе формирования СН усиление симпатических и парасимпатических влияний развивается параллельно ($r = 0,62 - 0,77$, $p < 0,01 - 0,001$). Эти различия, вероятно, связаны с различиями в обследованных контингентах. Исследование ВСР у больных с начальной СН ранее не проводилось, а цитируемые нами работы базировались на обследовании пациентов с более высокими ФК СН по классификации NYHA.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что на начальных этапах развития СН в ответ на включение механизмов ее компенсации в виде активации симпатических влияний развивается компенсаторное вагусное торможение. Проблема взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов ВНС до настоящего времени окончательно не определена. На протяжении длительного времени считалось, что оба отдела ВНС регулируют работу сердца по принципу реципрокности: активаци-

ция одного автоматически приводит к подавлению другого (Е. И. Чазов, 1982). В настоящее время взаимодействие между отделами ВНС рассматривается с позиции представлений об акцентированном антагонизме симпатических и вагусных влияний на сердца (Е. Н. Амосова, 1997). Сущность этого феномена состоит в том, что ингибирующий эффект парасимпатических влияний выражен тем сильнее, чем выше уровень симпатической активности. Именно этот феномен мы наблюдали у части обследованных больных с начальной СН.

Учитывая данные литературы, можно предположить, что при длительном параллельном существовании акцентированного антагонизма симпатического и парасимпатического отделов ВНС первой не выдерживает “гонки приоритетов” парасимпатическая нервная система как более лабильная и кратко действующая. При этом определяется повышение тонуса симпатического отдела при снижении тонуса парасимпатического отдела ВНС, описанное при высоких ФК СН. На определенных этапах прогрессирования СН дальнейшая симптоматическая активация перестает обеспечивать инотропный эффект на миокард, что доказано в работах D. Davis и R. Zelis (1990). Результаты исследований, проведенных этими авторами, свидетельствуют о том, что при симптоматичном нарушении систолической функции ЛЖ инотропный эффект симпатической стимуляции миокарда снижается. Отчасти это может быть связано с обратимой или необратимой десенситизацией рецепторов (феноменом “down-regulation”).

Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что роль ВНС при СН неоднозначна. На начальных этапах ее формирования для большинства больных с этим синдромом характерна симпатикотония, которая в 25% случаев может носить скрытый характер по данным временного анализа ВСР при одновременном увеличении колебаний HF- и LF-частотных спектров общей мощности, отражающих, вероятно, акцентированный антагонизм отделов ВНС. На этом этапе инотропный эффект симпатической активации сохраняется, однако начинают проявляться негативные эффекты длительной гиперактивации СНС в виде гипертрофии МЖП, повышения жесткости камеры ЛЖ и дилатации ЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ функционального состояния сердца у больных с различными заболеваниями миокарда свидетельствуют о наличии уже при начальной СН, не превышающей II ФК NYHA, нарушений внутрисердечной гемодинамики с изменениями параметров систолической и диастолической функций обоих желудочков сердца, характер которых при различных кардиомиопатиях различный.

Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о наличии у 76% больных гипотиреозом кардиомиопатии, протекающей с однонаправленными изменениями диастолического наполнения обоих желудочков сердца, обусловленными нарушениями процессов активного расслабления их миокарда, при сниженной конечно-диастолической податливости камер с компенсаторной гиперфункцией обоих предсердий при отсутствии гипертрофии их стенок и дилатации полостей. Наличие изменений параметров кровотока в аорте и легочной артерии при отсутствии изменений показателей систолической функции не позволяет исключить наличия у этих пациентов скрытой систолической дисфункции обоих желудочков.

Для пациентов с кардиомиопатией на фоне хронической алкогольной интоксикации характерна скрытая систолическая дисфункция как ЛЖ, так и ПЖ. Компенсация кровотока в выносящих трактах обоих желудочков у больных этой группы достигается по разному: в ЛЖ за счет повышения сократимости его миокарда, в ПЖ через включение механизма Франка Старлинга при умеренной его дилатации. Диастолическая дисфункция обоих желудочков носит однонаправленный характер и свидетельствует о нарушениях процессов как активного расслабления их миокарда, так и о повышенной жесткости камер ЛЖ и ПЖ с извращением соотношения пиковых скоростей их раннего и позднего диастолического наполнения при возрастании роли предсердий в диастолическом наполнении соответствующих желудочков.

При начальной СН коронарогенного генеза имеют место нарушения диастолического наполнения не только ЛЖ, но и ПЖ, которые в обоих желудочках носят однонаправленный характер и протекают по типу нарушений релаксации (гипертрофический тип). Согласно полученным нами данным, изменения насосной функции ЛЖ и ПЖ у больных диффузным кардиосклерозом и стабильной стенокардией выявляются уже при СН I ФК NYHA и могут быть определены по изменению кровотоков в их выносящих трактах. Сохранение нормальных параметров ФВ ЛЖ у больных СН I ФК NYHA обеспечивается повышением сократительной активности его миокарда. При СН II ФК при отсутствии компенсаторного повы-

шения сократимости миокарда ЛЖ определяется небольшое, но статистически значимое снижение его ФВ.

Изучение структурно функционального состояния сердца при "острых моделях" повреждения миокарда ОМ и ИМ показало наличие различных путей ремоделирования сердца у больных, перенесших эти заболевания.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных ОМ имеют место нарушения функционального состояния ЛЖ, которые вызваны снижением сократительной активности его миокарда и сопровождаются нарушениями диастолического наполнения ЛЖ различных типов. Степень выраженности изменений систолической функции ЛЖ коррелирует с тяжестью течения заболевания, а состояние диастолического наполнения во многом определяется КДД ЛЖ. По мере роста КДД в ЛЖ у больных ОМ отмечается увеличение пиковой скорости предсердного наполнения, объемного кровотока в фазу систолы предсердия, вклада его систолы в диастолическое наполнение ЛЖ и снижение кровотока в фазе раннего диастолического наполнения.

Двухлетнее наблюдение за состоянием внутрисердечной гемодинамики у больных, перенесших ОМ, свидетельствует о том, что уже через год для них характерно появление признаков нарушения функционального состояния ЛЖ, отражающих формирование миокардитического кардиосклероза. Согласно результатам проведенных нами исследований, на протяжении одного года после перенесенного ОМ отмечается прогрессирование систолической дисфункции с прогрессирующим снижением УИ и ФВ за счет нарастания КСИ с относительной тахикардией, носящей, вероятно, компенсаторный характер. Изменения систолической функции ЛЖ у больных, перенесших ОМ, сохраняются через два года, сопровождаются прогрессирующим ухудшением параметров диастолического наполнения ЛЖ и ростом частоты встречаемости псевдонормального типа его диастолической дисфункции и увеличением ФК СН.

Изучение структурно функциональных изменений сердца у больных ИМ показало наличие различных типов изменения систолической функции ЛЖ в остром периоде этого заболевания и позволило выявить предикторы развития синдрома прогрессирующей дилатации ЛЖ в постинфарктном периоде с формированием симптоматической СН. Анализ состояния внутрисердечной гемодинамики свидетельствует о том, что у 22,6% больных, перенесших ИМ с зубцом Q, развивается дезадаптивное ремоделирование ЛЖ в постинфарктном периоде с развитием синдрома его прогрессирующей дилатации.

Согласно полученным нами данным, у больных с дилатацией ЛЖ в постинфарктном периоде отмечается переход диастолической дисфункции по типу нарушенной релаксации в псевдонормальный тип, усугубляются признаки диастолической дисфункции I типа ПЖ. Результаты проведенных нами исследований не исключают в качестве причины развития этого феномена избыточное включение механизмов компенсации острой левожелудочковой недостаточности в раннем периоде ИМ и, в частности, механизма Франка Старлинга.

Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о неоднозначной роли ВНС в формировании СН на начальных этапах. Согласно полученным нами данным, для больных с этим синдромом характерна симпатикотония, которая в 25% случаев может носить скрытый характер по данным временного анализа ВСР, о чем свидетельствует одновременное увеличение колебаний HF- и LF-частотных спектров общей мощности, отражающих, вероятно, акцентированный антагонизм отделов ВНС. На этом этапе инотропный эффект симпатической активации сохраняется, однако начинают проявляться негативные эффекты длительной гиперактивации СНС в виде гипертрофии МЖП, повышения жесткости камеры ЛЖ и дилатации ЛП.

Проведенные нами исследования позволили уточнить механизмы формирования СН на начальных этапах ее возникновения у больных с коронарогенными и некоронарогенными заболеваниями миокарда. Результаты проведенных нами исследований и последующего их анализа с разработкой математических моделей внутрисердечной гемодинамики свидетельствуют о том, что развитие СН при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы имеет свои особенности, а нарушения внутрисердечной гемодинамики у больных с СН различного генеза развиваются по различным сценариям. Кроме того, проведенные нами исследования свидетельствуют о значительной роли в нарушениях внутрисердечной гемодинамики сократительной активности миокарда ЛЖ и дали возможность подтвердить высказанное нами ранее, на первый взгляд парадоксальное, предположение о возможности компенсаторного повышения сократительной активности миокарда ЛЖ у больных с начальной СН различного генеза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев Р. Я., Соболев Ю. С., Шиллер Н. Б., Фостер Э. Современная эхокардиография. — Харьков: Фортуна-Пресс, 1998. — С. 41-45.
2. Агеев Ф. Т., Джахангиров Т. Ш., Первез Гхани, Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Возможности ультразвуковой доплер-эхокардиографии в оценке нарушений диастолической функции сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. — 1994. — Т. 34, №12. — С. 12-17.
3. Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю., Константинова Е. В., Пожарская Н. И., Лазуткина В. К., Беленков Ю. Н. Эффективность и безопасность ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла в лечении больных с умеренной сердечной недостаточностью // Кардиология. — 1999. — Т. 39, №1. — С. 38-42.
4. Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю., Лопатин Ю. М., Беленков Ю. Н. Роль различных клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести хронической сердечной недостаточности // Кардиология 1995. — Т. 35, №11. — С. 4-12.
5. Азизов В. А., Джамиллов Р. Р. Взаимосвязь между функциональным состоянием камер сердца и степенью сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом // Кардиология. — 1998. — Т. 38, №5. — С. 45-48.
6. Александров В. С., Махнов А. П. Определение уровня дисфункции сердечной мышцы при хронической сердечной недостаточности у больных ИБС // Ультразвуковая диагностика. — 2000. — №1. — С. 37-41.
7. Александров Н. Г., Пинхасов Д. М. Упругость аорты при гипофункциональном состоянии щитовидной железы // Мед. журнал Узбекстана — 1987. — №5. — С. 45-47.
8. Алехин М. Н., Седов В. П. Допплер-эхокардиография. — Москва: "Информиздат", 1997. — С. 3-4.
9. Алмазов В. А., Шляхто Е. В., Нифонтов Е. М., Вахрамеева И. В., Рудоманов О. Г., Захаров Д. В., Казарин В. В., Вахрамеева Н. В. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных со стабильной стенокардией // Кардиология. — 2000. — Т. 40, №6. — С. 40-42.
10. Амосова Е. Н. Клиническая кардиология: В 2 т. — К.: "Здоров'я", 1998. — Т.1. — 720 с.
11. Амосова Е. Н. Клиническая кардиология: В 2 т. Т.1. — К.: Здоров'я, 1998. — С. 484-485.
12. Амосова Е. Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности. — К.: "Ариан", 2000.-С. 2.
13. Амосова Е. Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Український кардіологічний журнал. — 2000. — №4. — С. 85-92.
14. Амосова Е. Н. Миокардиты. Международный медицинский журнал. — 2000. — Т. 6, № 1.

15. Амосова Е. Н., Ткаченко Л. А., Казаков В. Е., Дуда А. К. Изменения систолической и диастолической функции левого желудочка у больных с дифтерийным миокардитом по данным доплерэхокардиографического исследования // Украинский кардиологический журнал. — 1999. — № 5.
16. Амосова К. М., Скоробагатько О. Г. Можливості метаболічної корекції застійної серцевої недостатності при дилатаційній кардіоміопатії // Ліки України. — 1999. — №10-11. — С. 54-56.
17. Аникин В. В., Егоршин В. Ф., Харькова М. А. Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом // Проблемы эндокринологии. — 1991. — Т.37, №3. — С. 18-20.
18. Арутюнов Г. П., Рылова А. К. β -блокаторы в лечении сердечной недостаточности. Клиническое значение исследования MERIT-HF // Кардиология. — 2000. — Т.40, №12. — С. 59-60.
19. Атращенко Е. С. Состояние микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца по данным радионуклидных методов исследования // П съезд кардиологов УССР. — Киев. — 1983. — С.28.
20. Ачилов А. А., Рогоза А. Н., Сазонова Л. Н. Особенности региональной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения // Кардиология. — 1994. — №5. — С. 43-46.
21. Бадина Л. К., Васильева Н. В., Любченко В. В., Малюченко Н. Г. Применение каптоприла при хронической сердечной недостаточности // Здравоохранение Казахстана. — 1992. — №5. — С. 42-43.
22. Бажан Е. В. Распространенность гипотиреоза — фактора риска ИБС // Охрана окружающей среды и здоровье. — Полтава, 1986. — С. 164-165.
23. Барац С. С., Закроева А. Г. Диастолическая дисфункция сердца по показателям трансмитрального кровотока и потока в легочных венах: дискуссионные вопросы патогенеза, терминологии и классификации // Кардиология. — 1998. — Т. 38, №5. — С. 69-76.
24. Бардин Е. В., Хруцкая М. С., Федин П. Г., Почтавец А. Ю., Лемешев А. Ф., Остапенко Е. Н. Влияние негликозидных средств на гемодинамику и физическую нагрузку у больных ишемической болезнью сердца с начальной стадией сердечной недостаточности // Здравоохранение Белоруссии. — 1990. — №10. — С. 3-5.
25. Беленков Ю. Н. Лечение сердечной недостаточности: возможности и проблемы // Кардиология. — 1994. — Т.34, №6. — С.96-98.
26. Беленков Ю. Н. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности // Терапевтический архив. — 1994. — Т. 66, №9. — С. 3-7.
27. Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. Динамика диастолического наполнения и диастолического резерва левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью при применении различных типов медикаментозного лечения: сравнительное доплер-эхокардиографическое исследование // Кардиология. — 1996. — Т. 36, №9. — С. 38-50.
28. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. — М.: "Медиа Медика", 2000. — 266 с.

-
29. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. — Москва: "Инсайт", 1997. — 80 с.
30. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Асеева О. А., Бологова Т. А. Как мы лечим сердечную недостаточность в реальной жизни. Программа улучшения (IMPROVEMENT-HF) // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т.8, №2. — С. 59-62.
31. Беляева Н. В., Снегирева В. В., Белова Л. К. Особенности миокардитов неревматического происхождения. Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии. — М, 1984.
32. Березин А. Е., Фуштей И. М. Предсердный натрийуретический пептид и ремоделирование миокарда у больных с сердечной недостаточностью, ассоциированной с ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 1999. — Т. 39, №2. — С. 35-38.
33. Бобров В. О., Жарінов О. Й., Павлюк В. І., Іванів Ю. А. Діастолічна функція та її оцінка з допомогою доплерехокардіографії // Український кардіологічний журнал. — 1996. — №1. — С. 61-64.
34. Бобров В. А., Воронков Л. Г., Яновский Г. В., Следзевская И. К., Сиренко Ю. Н., Пархоменко А. Н. Рабочая классификация сердечной недостаточности (проект). Предварительный комментарий рабочей группы // Український кардіологічний журнал. — 1994. — №3. — С. 8-10.
35. Бобров В. А., Митченко Е. И., Романов В. Ю., Журило Т. Е. Сердечная недостаточность и функция щитовидной железы у больных с пароксизмальными суправентрикулярными тахикардиями // Укр. кард. журнал. Додаток до 3.96. Матеріали V конгресу кардіологів України. 12—14 травня 1997 р., Київ. — 1997. — С. 223.
36. Бобров В. А., Чубучный В. Н., Іванів Ю. А., Павлюк В. І. Трансторакальная эхокардиография: методика исследования и клиническая интерпретация.
37. Бобров В. О., Жарінов О. Й. Дисфункція міокарда та принципи патогенетичного лікування хронічної серцевої недостатності // Лікування і діагностика. — 1999. — №2-3. — С. 16-23.
38. Бобров В. О., Жарінов О. Й., Павлюк В. І., Іванів Ю. А. Діастолічна функція та її оцінка з допомогою доплерехокардіографії // Український кардіологічний журнал. — 1996. — №1. С. 61-64.
39. Бобров В. О., Мала Л. Т., Коркушко О. В., Дзяк Г. В., Амосова К. М., Воронков Л. Г., Жарінов О. Й., Коваленко В. М., Лутай М. І., Нетяженко В. З. Робоча класифікація серцевої недостатності Українського наукового товариства кардіологів // Лікування і діагностика. — 1998. — №2. — С. 52-54.
40. Бобров В. О., Стаднюк Л. А., Крижанівський В. О. Эхокардиография. — Київ, "Здоров'я", 1997. — С. 82.
41. Бобров В. О., Степаненко А. П., Білоножко О. Г., Журило Т. Е., Мимренко С. М., Стаднюк Л. А. Стан тиреоїдних гормонів на гіпертрофічну кардіоміопатію // Укр. кард. журнал. Додаток до 3.96. Матеріали V конгр. кардіологів України. 12—14 травня 1997 р., Київ. — 1997. — С. 210-211.

42. Бобылева З.Д., Денисов Р.Е., Хейнонен И.М., Антюфьев В.Ф. Комплексная количественная оценка функции правого желудочка: возможности эхокардиографии // Терапевтический архив. — 1998. — Т. 70, №8. — С. 79-80.
43. Богмей Л. Ф. Гормоны наднирковых, щитовидной та половых залоз в формуванні передвісників атеросклерозу у підлітків // Тези допов. IV з'їзду кардіологів України. Дніпропетровськ, 15—17 вересня 1993 р.— Київ.— 1993. —С. 5.
44. Бойцов С.А., Овчинников Ю. В., Захарова А. И. Применение милдроната при лечении хронической недостаточности кровообращения I стадии // Прогресс и проблемы в лечении заболеваний сердца и сосудов: Материалы конференции. — СПб., 1997. — С. 43.
45. Бойчак М. П. Изменения функционального состояния желудочков сердца и их взаимодействия у больных с начальной сердечной недостаточностью // Український кардіологічний журнал. — 2001. — №4. — С. 43-46.
46. Бранько В. В., Вахляев В. Д. О некоторых особенностях изменения общего периферического сопротивления сосудов у больных ишемической болезнью сердца с явлениями недостаточности кровообращения при проведении острого лекарственного теста и курсовом лечении каптоприлом // Кардиология. — 1999. — Т. 39, №2. — С. 75-77.
47. Вадзюк С. Н. Роль перекисного окислення ліпідів в патогенезі тиреотоксичного пошкодження серця // Тези допов. IV з'їзду кардіологів України. Дніпропетровськ, 15 — 17 вересня 1993р. — Київ. — 1993. — С. 121.
48. Ваизов В. Х., Федосова Н. Н. Допплер-эхокардиографическое измерение конечного диастолического давления в левом желудочке при "псевдонормализации" диастолического потока наполнения у пациентов с сердечной недостаточностью // Кардиология. — 2001. — Т.41, №9. — С. 34-36.
49. Валгма К. А. Инфекционный миокардит. — Таллин, 1990.
50. Ванин Л.Н., Сметнёв А.С., Соколов С.Ф. и др. Изучение функции щитовидной железы у больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями // Кардиология. — 1989. — Т.29, №1.- С. 71 - 74.
51. Варламов О. М., Гришина Р. О., Рошин С. И., Колонойская Н.Г. Морфофункциональные особенности миокарда при гипотиреозе // XIII съезд терапевтов Украины. — Киев, 1992. -Том 1.- С. 104.
52. Васечкин С. С., Косминский П. Г., Карпов С. Б. и соавт. Катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии при остром инфаркте миокарда: методика, осложнения // Кардиология. — 1989. — №12. — С. 110-115.
53. Васильева А. К. Офтальмомонометрия как метод ранней диагностики гипертонии у больных с гипофункцией щитовидной железы // В кн.: Клиника и лечение заболеваний внутренних органов. Челябинск, 1982. — С. 124-125.
54. Вахнутте П. М. Эндотелийзависимые вазомоторные реакции и торможение активности ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. — 1996. — Т. 36, №11. — С. 71-79.
55. Визир В. А. Клинические аспекты применения милдроната в кардиологии // III Международный симпозиум "Церебро-кардиальная

патология — новое в диагностике и лечении". Судак, 26-29 апреля 2001г. — С. 21-28.

56. Визир В.А., Березин А.Е. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (ренитека) на ремоделирование левого желудочка у больных застойной сердечной недостаточностью // Украинський кардіологічний журнал. — 2001. — №4. — С. 39-42.

57. Визир В. А., Березин А. Е. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и ремоделирование миокарда левого желудочка. Перспективы применения и потенциальные возможности // Международный медицинский журнал. — 1998. — Т. 4, №2. — С. 18-22.

58. Виноградов А. В., Савчук В. И., Серегин Е. О. и др. Использование милдроната в лечении сердечной недостаточности // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия.- Рига,1991.— Вып. 19.— С. 118-126.

59. Виноградов С. А., Розенберг В. Д. Изменения гемодинамики при дилатационной кардиомиопатии // Труды Крымского медицинского института. — Том 117. — 1988. — С. 17-20.

60. Власова М. В. Изменение сосудистого эффекта тироксина под влиянием эндотелиальных факторов // Матер. 13 Коми респ. мол. научн. конф. — Сыктывкар. — 1997. — С. 91.

61. Волков С. В., Цикулин А. Е. Динамика микроциркуляции у больных гипертонической болезнью // Микроциркуляторные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний. — Казань. — 1982. — С. 37-39.

62. Волкова Т. И. Состояние сердечно — сосудистой системы у детей с эндемическим зобом. // В кн.: Физиология и патология сердечно-сосудистой системы и почек. — Чебоксары, 1982. — С. 77-79.

63. Воронков Л. Г. Лікування хронічної серцевої недостатності // Лікування і діагностика. — 1998. — №2. — С. 11-17.

64. Воронков Л. Г. Актуальные аспекты фармакотерапии хронической сердечной недостаточности // Украинський кардіологічний журнал. — 1996. — №3. — С.13-17.

65. Воронков Л. Г. Блокада рецепторів ангіотензину II — новий напрям у лікуванні хронічної серцевої недостатності // Украинський кардіологічний журнал. — 1998. — №5. — С. 5-10.

66. Воронков Л. Г. Застосування β-блокаторів у лікуванні хронічної серцевої недостатності // Украинський кардіологічний журнал. — 1998. — №7-8. — С. 114-117.

67. Воронков Л. Г. Изменения в сердце как основа прогрессирования сердечной недостаточности: основные механизмы // Украинський кардіологічний журнал. — 1999. — №1. — С. 5-8.

68. Воронков Л. Г. Лікування хронічної серцевої недостатності // Лікування і діагностика. — 1998. — №2. — С. 11-17.

69. Воронков Л. Г. Медикаментозне лікування хронічної серцевої недостатності // Украинський кардіологічний журнал. — 1994. — №3. — С. 94-99.

70. Воронков Л. Г. Метопролол: клинический опыт и технология применения при сердечной недостаточности // Фармакологічний вісник. — 1998. — №4. — С.38-40.

71. Воронков Л. Г. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при дисфункции левого желудочка // *Врачебное дело.* — 1998. — №5. — С.3-6.
72. Воронков Л. Г., Гунькова Г. В., Ильяш М. Г., Мхитарян Л. С. Клинико-гемодинамические эффекты рамиприла у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Первый конгресс ассоциации кардиологов стран СНГ (г. Москва, 20-23 мая 1997 года).* — Москва: "Медиа-сфера". — 84с.
73. Воронков Л. Г., Коваленко В. Н., Рябенко Д. В. Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечения. — К.: Морион, 1999. — 127с.
74. Воронков Л. Г., Мхитарян Л. С., Рябенко Д. В., Парашенюк Л. П. Клинические и фармакодинамические эффекты метопролола у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Український кардіологічний журнал.* — 1995. — №4. — С. 30-32.
75. Воронков Л.Г., Рябенко Д.В., Мхитарян Л.С., Стаднюк Л.А., Парашенюк Л.П. Клінічні та фармакодинамічні ефекти ренітеку у хворих з застійною серцевою недостатністю // *Український кардіологічний журнал.* — 1994. — №1. — С. 67-69.
76. Воронков Л. Г., Сердюк Т. Е., Рябенко Д. В. Клинико-гемодинамические эффекты лозартана и метопролола у больных с хронической сердечной недостаточностью: сравнительное исследование // *Український кардіологічний журнал.* — 2001. — №2. — С. 97-99.
77. Воронков Л. Г., Сердюк Т. Е., Рябенко Д. В., Парашенюк Д. В. Сравнительная оценка клинико-гемодинамических эффектов метопролола (корвитола) и его сочетания с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Український кардіологічний журнал.* — 2000. — №4. — С. 57-59.
78. Гавриш А. С. Морфогенез капилляро-токсической недостаточности сердца при острых нарушениях коронарного кровообращения // *Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. Республиканский межведомственный сборник.* — 1982 — вып. 14. — С. 102-106.
79. Гасилин В. С., Карнута Г. Г., Чернышева Г. В., Гороховская Г. Н. Подходы к применению β -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности // *Кардиология.* —1998.— Т. 38, №11. — С. 75-80.
80. Гельфгат Е. Б., Самедов Р. И., Курбанова З. Н., Гаджиев Г. Г. Изменения центральной гемодинамики и микроциркуляции под действием лазеротерапии у больных с сердечной недостаточностью // *Кардиология.* — 1993. — Т. 33, №2. — С. 22-23.
81. Гиляревский С. Р. Клинические центры по лечению хронической сердечной недостаточности: новое организационное направление современной кардиологии // *Кардиология.* —2000.—Т.40, №3.— С.78-83.
82. Гиляревский С. Р. Новые терапевтические стратегии при застойной сердечной недостаточности // *Кардиология.* — 1997. — Т. 37, №10. — С. 88-99.

83. Гиляревский С. Р., Гвинджилия Т. В., Тютикова Н. А. Оценка систолической функции левого желудочка с помощью методов неволюмометрического эхокардиографического анализа // Кардиология. — 1998. — Т. 38, №9. — С. 47-50.
84. Глизер Г.А., Шварц Г.Я. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии и недостаточности кровообращения // Кардиология. — 1991. — Т. 31, №3. — С.105-110.
85. Головнев В. А., Самойлик М. А. О причинах инфаркта миокарда в молодом возрасте // Микроциркуляторные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний. — Казань. — 1982. — С. 45-47.
86. Голубева А. М. Нарушения микроциркуляции при ишемической болезни сердца // Лечение неотложных состояний в кардиологии. — Саратов, 1981. — С. 34-39.
87. Голунов А. И., Фисун В. В., Ярошенко В. И. Изменения сердечно-сосудистой системы у лиц с патологией щитовидной железы, выявленные при скрининговом обследовании населения Херсонской области. // Укр. кард. журнал. Додаток до 3.96. Матеріали V конгр. кардіологів. Укр. — 12—14 травня 1997 р., Київ. — 1997. — С. 224.
88. Гомазков О. А. Ангиотензинпревращающий фермент в кардиологии: молекулярные и функциональные аспекты // Кардиология. — 1997. — Т. 37, №11. — С. 58-63.
89. Горб Ю. Н., Хон Куан Сеаб, Микляев И. Ю. Влияние антагонистов кальция на состояние гемодинамики у больных с сердечной недостаточностью // Врачебное дело. — 1990. — №7. — С. 19-21.
90. Грач И. Г., Швед И. М., Смиян С. И., Нишота Н. А. Обоснование дифференцированной терапии у больных с тиреотоксическим сердцем // ХІІІ съезд терапевтов Украины. — Киев, 1992. — Ч.1. — С. 105.
91. Грачев А. В., Аляви А. Л., Ниязова Г. У., Мостовщиков С. Б. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка // Кардиология. — 2000. — Т.40, №3. — С. 31-38.
92. Григорьев С. Г., Левандовский В. В., Перфилов А. М. Пакет прикладных программ Statgraphics на персональном компьютере: Практическое пособие по обработке результатов медико-биологических исследований. — С-П.: С-ПтбГУ, 1992. — 104 с.
93. Грицюк А. И., Амосова Е. Н., Шебеко Н. В. Об отдаленных исходах неревматических миокардитов // Ревматология. — 1989. — № 2.
94. Грицюк А. И., Нетяженко В. З., Яременко О.Б. Применение отечественных микрокалькуляторов для обработки показателей гемодинамики и транспорта кислорода. Методические рекомендации / Киев, 1987. — 29 с.
95. Гурьева И. В., Зефирова Г. С. Центральная гемодинамика у больных гипотертозом // Терапевт. арх. — 1987. — Т.59, №11. — С. 38-41.
96. Гурьева И.В., Кузьмишин Л.Е., Ткаченко В.М., Сидоренкова А.М. Особенности морфофункционального состояния миокарда у больных гипортиреозом // Терапевтичний архів. — 1990. — Т. 62, №8. — С.105 — 108.

97. Денисюк В.И. Диагностика и лечение начальной стадии сердечной недостаточности у больных ИБС. — К.: Здоровья, 1991. — С.79-115.
98. Джамилов Р. Р., Азизов В. А. Функциональное состояние правых отделов сердца у больных постинфарктным кардиосклерозом по данным контрастной эхокардиографии // Кардиология. — 1998. — Т. 38, №7. — С. 24-28.
99. Дзерве В. Милдронат. — Рига: Ландмарк, 1999. — 36 с.
100. Добротворская Т. Е., Супрун Е. К., Шуков А. А. Влияние эналаприла на систолическую и диастолическую функцию левого желудочка при застойной сердечной недостаточности // Кардиология. — 1994. — Т.34, №6. — С. 106-108.
101. Дудка П. Ф. Гемомікроциркуляторна та кінінова системи при ранніх стадіях серцевої недостатності: Автореферат дис. д-ра. мед. наук: 14.01.11 / Національний мед. університет ім. О. О. Богомольця. — Київ, 1996. — 46 с.
102. Дудко В. А., Кошельская О. А., Соколов А. А. Применение милдроната у больных стенокардией // Врачебное дело. — 1989. — №10. — С. 64-67.
103. Дядык А. И., Багрий А. Э. Современные представления о патофизиологии сердечной недостаточности. Часть I. Интракардиальные нарушения // Украинский терапевтический журнал. — 2001. — Т.3, №1. — С. 69-74.
104. Жаринов О. И. Эволюция понимания диастолы сердца. Первая Европейская встреча по диастологии // Український кардіологічний журнал. — 1997. — №1. — С. 87-90.
105. Жаринов О. И., Антоненко Л. Н. Нарушения расслабления миокарда: патогенез и клиническое значение // Кардиология. — 1995. — Т. 35, №4. — С. 57-60.
106. Жаринов О. Й., Оришин Н. Д., Салам Сааид. Геометрическое ремоделирование и диастолическое наполнение желудочков сердца у больных с эссенциальной гипертензией // Український кардіологічний журнал. — 1999. — №3. — С. 25-29.
107. Жаринов О.Й., Салам Сааид, Коморовский Р.Р. Состояние правого желудочка и взаимодействие между желудочками у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. — 2000. — Т. 40, №11. — С. 45-49.
108. Жарінов О. Й., Оришин Н. Д. Діастолічна дисфункція міокарда: механізми розвитку, діагностика, особливості лікування // Лікарська справа. — 1997. — №3. — С. 20-25.
109. Жарінов О. Й., Чубучний В. М., Павлюк В. І. Неінвазивна оцінка і клінічна градація дисфункції лівого шлуночка у хворих з серцевою недостатністю // Український кардіологічний журнал. — 1996. — №3. — С. 50-54.
110. Желнов В. В., Павлова И. Ф., Симонов В. И., Батишев А. А. Диастолическая функция левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 1993. — Т. 33, №5. — С.12-14.

111. Заранський М. В. Розслаблення лівого шлуночка серця і формування структури трансмітрального потоку крові // Український кардіологічний журнал. — 1998. — №2. — С. 14-16.
112. Затеїщикова А. А., Затеїшиков Д. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. — 1998. — Т. 38, №9. — С. 68-80.
113. Захарченко О. З. Функціональне состояние серця у больных інфекційно-алергічним міокардитом // Врacheбное дело. — 1986. — №4.
114. Зелінський Б. А., Откаленко Ю. К. Некоторые вопросы патогенеза раннего развития атеросклероза при гиподисфункции щитовидной железы // Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. — 1981. — №13. — С. 81-83.
115. Зефірова Г. С., Гурьєва І. В., Войчик Э. А. Случай массивного гиперперикарда при гипотериозе, симулировавшего кардиомегалию // Клинич. Медицина. — 1988. — Т.66, №2. — С. 133-136.
116. Зиц С. В. Диагностика и лечение застойной сердечной недостаточности // Владикавказ, 1997. — 128 с.
117. Зыкова Т. А., Шекотова Т. А., Голубева В. М. Функціональне состояние миокарда у больных с заболеваниями щитовидной железы // Клинич. Медицина. — 1996. — Т.74, №6. — С. 42-44.
118. Ігнат'єв А. І. Сравнительный анализ возрастной морфофункциональной перестройки щитовидной железы при гипертонической болезни и ревматизме // Нарушение эндокринного и иммунного гомеостаза при важнейших заболеваниях. Л. — 1985. — С. 81-86.
119. Ілляш М. Г., Несукай Е. Г., Борис Е. І. Факторы, определяющие течение атеросклероза и пути его лечения у женщин // Реабілітація хворих похилого віку із захворюваннями серцево-судинної системи і церебрально-судинною патологією.
120. Ілляш М. Г., Строганова Н. П. Состояние систолической функции левого желудочка у больных с инфекційно-алергічним міокардитом // Врacheбное дело. — 1995. — № 7.-С. 8.
121. Ілляш М. Г., Строганова Н. П. Функціональне состояние серця у больных інфекційно-алергічним міокардитом // Український кардіологічний журнал. — 1994. — № 1.
122. Калвіньш І. Я. Милдронат и механизмы оптимизации клеточного производства энергии в условиях кислородного голодания // III Международный симпозиум "Цереброкардиальная патология — новое в диагностике и лечении", Судак, 26-29 апреля 2001 г. — С. 3-20.
123. Калюжин В. В., Тепляков А. Т., Соловцов М. А. Влияние β_1 -адреноблокатора атенолола на состояние левого желудочка у больных с умеренно выраженной ишемической дисфункцией сердца (доплероэхокардиографическое исследование) // Кардиология. — 2002. — Т. 42, №3. — С. 9-15.
124. Калюжний І. Г., Беякіова Р. Б. Сердечная недостаточность и щитовидная железа // Матеріали II с'їзда терапевтов Таджикистана. — Душанбе. — 1980. — С. 231-232.

125. Калюжный И. Т., Молдобаева М. С. Микроциркуляция и транс-мембранный обмен у больных ожирением // Клиническая медицина. — 1985. — Т. 63, №7. — С. 114-118.
126. Камбург Р. А. Теория и практика фармакотерапии хронической сердечной недостаточности // Казанский медицинский журнал. — 1990. — Т. LXXI, №1. — С. 37-39.
127. Каменецкий М.С., Первак М.Б., Мечев Д.С., Цыганков А.Т., Вакуленко И.П., Корчинская О.И., Шульженко А.И., Муромцев А.И. Возможности лучевых методов исследования в диагностике доклинической стадии левожелудочковой недостаточности больных ишемической болезнью сердца // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 1997. — Т.6, №1. — С. 13-15.
128. Каменецкий М. С., Первак М. Б. Променева діагностика лівошлуночкової недостаточності. Можливості рентгенологічного, ультразвукового та радіозотопного методів дослідження // Український радіологічний журнал. — 1998. — №4. — С. 468-470.
129. Капелько В. И. Значение оценки диастолы желудочков в диагностике заболеваний сердца // Кардиология. — 1991. — Т. 31, №5. — С. 102-105.
130. Карпов Р. С., Кошельская О. А., Врублевский А. В., Соколов А. А., Тепляков А. Т., Скарда И., Дзерве В., Клишаре Д., Витолс А., Калниньш У., Кальвиньш И., Матвеев Л., Урбане Д. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 2000. — Т. 40, №6. — С. 69-74.
131. Кахновский И. М., Фомина И. Г., Остроумов Е. Л., Лепешков В. М., Гайдамакина Н. Е., Кавешникова О. В., Маркова З. С., Луговая Е. Л. Гоптен (трандолаприл) при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. — 1998. — Т. 70, №8. — С. 29-33.
132. Киселёва М. И., Скрибник Э. А., Дашевская А. А., Серова Т. А. Случай кардиомегалии при первичном гипотиреозе // Терап. архив. — 1983. — Т.55, №4. — С. 147-148.
133. Класифікація хвороб органів кровообігу (робочі проекти, рекомендовані об'єднаним пленумом кардіологів та кардіохірургів 6-8 жовтня 1999 р.). Робоча група: проф. Свіщенко Є. П. (модератор), проф. Коваленко В. М., акад. Дзяк Г. В., проф. Сіренко Ю. М., проф. Смирнова І. П., д.м.н. Коваль С. М. // Український кардіологічний журнал. — 2000. — №1-2. — С. 133-134.
134. Клиническая ультразвуковая диагностика / Под ред. Н. М. Мухарлямова. — М.: Медицина, 1987. — Т. 1. — 258 с.
135. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р.Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 346 с.
136. Коваленко В. М. Можливості та напрямки створення моделі правого шлуночка серця для оцінки його функціонального стану з використанням методів ультразвукового дослідження // Український кардіологічний журнал. — 2001. — №2. — С. 92-96.
137. Коваленко В. М., Ильяш М. Г., Червонописька О. М., Старшова О. С. Особенности внутрисердечной гемодинамики и признаки

- ремоделирования левого желудочка у больных с миокардитами // Украинский ревматологический журнал. — 2000. — № 2.
138. Коваленко В. М., Червонописька О. М., Старшова О. С. Зміни діастолічної функції шлуночків серця на ранніх етапах серцевої недостатності у хворих на міокардит // Український кардіологічний журнал. — 2001. — №3. — С. 38-41.
139. Коваленко В. Н. Обоснование и методические подходы к диагностике сердечной недостаточности с учетом геометрии сокращения левого желудочка // Український терапевтичний журнал. — 2001. — Т.3, №1. — С. 65-67.
140. Козиолова Н. А. Оценка эффективности триметазидина, атенолола и их комбинаций с изосорбида динитратом при безболевогой ишемии миокарда // Кардиология. — 2000. — Т. 40, №11. — С. 50.
141. Козиолова Н. А. Эффективность триметазидина в случаях рефрактерной к традиционной терапии стабильной стенокардии // Кардиология. — 2002. — Т. 42, №3. — С. 63-64.
142. Кокурина Е. В., Бочкарева Е. В., Метелица В. И., Бутина Е. К. Антиишемическая эффективность триметазидина в комбинации с пропранололом у больных со стабильной стенокардией напряжения // Кардиология. — 2000. — Т. 40, №5. — С. 10-14.
143. Коломейская М. Б., Гришина Р. А., Латыпова Т. А. Гипотиреоидное сердце: клинико-инструментальные, лабораторные и лечебные аспекты // II Всероссийский съезд эндокринологов. — Челябинск. — 1991. — С. 266-267.
144. Коломейцев В. И., Швед Н. И. Функциональное состояние щитовидной железы при кардиогенном шоке // Современнє проблеми експериментальної та клінічної ендокринології. Тез. докл. IV сьезда ендокринологів УРСР — Київ. — 1987. — С. 214.
145. Коморовський Р. Р., Жарінов О. Й., Салам Саад. Механізми формування та особливості діагностики діастолічної дисфункції правого шлуночка серця // Український кардіологічний журнал. — 1999. — №4. — С. 71-75.
146. Корж А. Н., Евлахова А. И. Нарушение функционального состояния эндотелия при ишемической болезни сердца: пути фармакологической коррекции // Украинский кардиологический журнал. — 1999. — №2 — С. 11-14.
147. Коркушко О. В., Мороз Г. З., Гидзинская И. Н. Изучение диастолической функции сердца в клинике // Кардиология. — 1992. — Т. 2, №5. — С. 92-95.
148. Корытников К. И. Влияние возраста на состояние диастолической функции миокарда левого желудочка у здоровых лиц // Кардиология. — 1995. — Т. 35, №1. — С. 57-58.
149. Корытников К. И. Импульсная доплерэхокардиография в оценке диастолической функции миокарда левого желудочка при ишемической болезни сердца // Кардиология. — 1993. Т.33, №1. — С. 28-31.
150. Костилен М. В. Дослідження порушень скорочувальної функції міокарду у хворих ІХС за допомогою побудови кінцево-систолическої

- залежності "об'єм-тиск" лівого шлуночка: Автореф. дис. ... к. м. н.: 14.01.11 / Київ, 1993. — 24 с.
151. Костылев М. В. Ультразвуковая диагностика в медицине: Аппаратное обеспечение и основные принципы формирования — К.: Мед. науч.-произв. центр "Комед", 1993. — 54 с.
152. Котлярова Л. А., Думка А. Н., Новиков Ю. И. Исследование параметров центральной гемодинамики методом радиокордиографии у больных очаговым миокардитическим кардиосклерозом и у больных с застойной кардиомиопатией // Тер.архив. — 1987. — Т.59, №9.
153. Котова Г. А., Лившиц Г. Я. О поражении миокарда при гипер- и гипотиреозе // Проблемы эндокринологии. — 1992. — Т.38, №1 — С. 24.
154. Котова Л. Н, Голошанов О. А., Захаренко Р. В. Перикардиальный выпот при гипотиреозе // Сов. Медицина — 1988. — №9. — С. 112-113.
155. Коц Я. И., Солоневич Т. Г. Влияние корватона на гемодинамику больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. — 1995. — Т. 35, №4. — С. 75.
156. Кошля Е. В. Влияние дилтиазема на системную гемодинамику у больных с сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца // Врачебное дело. — 1998. — №8. — С. 97-98.
157. Кошля Е. В. Особенности центральной гемодинамики у больных с постинфарктным кардиосклерозом и сердечной недостаточностью // Врачебное дело. — 1999. — №1. — С. 39-40.
158. Красникова Т.А. Лозартан — блокатор ангиотензин II-рецепторов: новое направление в сердечно-сосудистой фармакотерапии // Клиническая медицина. — 1996. — Т.74, №3. — С. 17-21.
159. Кузьмина-Крутецкая С. Р., Новиков В. И. Оценка конечно-диастолического давления в левом желудочке у пациентов с замедлением активного расслабления при хронической ишемической болезни сердца // Ультразвуковая диагностика. — 2000. — №1. — С. 28-36.
160. Куимов А. Д., Маянская С. Д., Лукша Е. Б., Волкова И. И., Барбарич В. Б., Шляхов С. О., Яковлев А. В., Полякова А. М. Влияние терапии триметазидином на толерантность к физической нагрузке и диастолическую функцию левого желудочка сердца у больных ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. — 1999. — Т. 71, №1. — С. 39-42.
161. Курбанов Р. Д., Шек А. Б., Курбанова Н. С., Пулатов С. Ф., Гочкина М. В. Эффективность схем комбинированной терапии хронической ишемической болезни сердца, осложненной недостаточностью кровообращения // Кардиология. — 2001. — Т. 41, №9. — С.21.
162. Кушаковский М. С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии. — Санкт-Петербург: Фолиант, 1997. — 318 с.
163. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Жарова Е. А., Беленков Ю. Н. Исследование антиоксидантных свойств цитопротекторного препарата триметазидина // Кардиология. — 2001. — Т. 41, №3. — С. 21-27.
164. Латогуз И.К., Москаленко В.Ф., Кучеренко О.Д. Влияние эналаприла на радиогемодинамику у больных с дисфункцией левого же-

- лудочка // Тези XIV з'їзду терапевтів України. — Київ, 1998. — С. 246-247.
165. Лишманов Ю. Б., Колоколова Т. Ю., Кривоногов Н. Г., Марков В. А. Сцинтиграфическая диагностика ранних признаков сердечной недостаточности и их коррекция каптоприлом у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. — 1997. — Т. 37, №12. — С. 56-60.
166. Лишманов Ю. Б., Усов В. Ю., Соболевский Е. В., Романовский И. М. Оценка тяжести хронической недостаточности кровообращения по результатам радионуклидной диагностики // Терапевтический архив. — 1991. — Т. 63, №4. — С. 97-100.
167. Лозинський С. Е. Виявлення початкових стадій серцевої недостатності у хворих на стабільну стенокардію напруги та методи їх корекції: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.11 / Кримський державний мед. університет. — Сімферополь., 2001. — 22 с.
168. Лозинський С. Е., Яд Салах Абушаїра. Застосування ізосорбіду динітрату та антагоністів ангіотензину-II у хворих на стабільну стенокардію напруги з початковими стадіями серцевої недостатності // Лікарська справа. — 2001. — №2. — С. 146-148.
169. Лурье С. З. Влияние эналаприла на систолическую и диастолическую функции левого желудочка при хронической сердечной недостаточности // Український кардіологічний журнал. — 1998. — №4. — С. 24-25.
170. Лутай М. И., Ломаковский А. Н. Диастолическая функция левого желудочка у больных со стабильной стенокардией // Український кардіологічний журнал. — 1995. — №4. — С. 24-28.
171. Лутай М. И., Ломаковский А. Н., Евтушенко А. В., Моисеенко О.И. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с ишемической болезнью сердца // Український кардіологічний журнал. — 1996. — №3. — С. 9-12.
172. Лутай М. І., Борсук Ю. Ю. Ішемічна хвороба серця та систолічна дисфункція лівого шлуночка. Частина I. Механізми виникнення систолічної дисфункції лівого шлуночка // Український кардіологічний журнал. — 1999. — №1. — С. 57-61.
173. Люсов В. А., Кайтова З. Э. Сравнительная оценка влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на состояние периферического кровотока у больных с хронической недостаточностью кровообращения // Кардиология. — 2000. — Т. 40, №3. — С. 11-15.
174. Мазур Н. А. Систолическая форма хронической застойной сердечной недостаточности и ее лечение // Терапевтический архив. — 1996. — Т. 68, №8. — С. 5-7.
175. Майсте Э. А., Касклитс Р. В. Новые аспекты оценки функции левого желудочка при миокардитах // Актуальные проблемы клинической кардиологии. — Томск. — 1990.
176. Маколкин В. И., Бранько В. В., Вахляев В. Д., Богданова Э. А., Камшилина Л. С., Запандова А. В. Влияние каптоприла и периндоприла на показатели центральной и периферической гемодинамики при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. — 1999. — Т. 39, №4. — С. 42-47.

177. Маколкин В. И., Бузиашвили Ю. И., Осадчий К. К., Асымбекова Э. У. Сравнение эффективности реваскуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазидина в восстановлении функций спящего миокарда // Кардиология. — 2001. — Т. 41, №5. — С. 18-25.
178. Малая Л. Т. Лечение хронической сердечной недостаточности // Лікування та діагностика. — 1996. — №1. — С. 6-10
179. Малая Л. Т., Горб Ю. Г., Рачинский И. Д. Хроническая недостаточность кровообращения. — К.: Здоровья, 1994. — 624 с.
180. Малая Л. Т., Жмуро А. В. Лечение хронической сердечной недостаточности: современное состояние и перспективы // Доктор. — 2001. — №4. — С. 18-27.
181. Малая Л. Т., Корж А. Н., Балковая Л. Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы // Горсинг. — 2000. — С. 426.
182. Малая Л. Т., Микляев И. Ю., Кравчук П. Г. Микроциркуляция в кардиологии. — К.: Вища школа, 1977. — 232 с.
183. Мареев В. Ю. Лечение сердечной недостаточности на рубеже веков. Становятся ли положения доказательной медицины доказательствами для практикующих врачей? // Кардиология. — 2000. — Т. 40, №12. — С. 4-11.
184. Мареев В. Ю. Лечение сердечной недостаточности. Достижения и перспективы // Кардиология. — 1991. — Т. 31, №12. — С. 5-11.
185. Мареев В. Ю. Новые достижения в оптимизации лечения хронической сердечной недостаточности // Кардиология. — 1997. — Т. 37, №12. — С. 4-9.
186. Мареев В. Ю. Новые идеи в лечении хронической сердечной недостаточности. Инотропная стимуляция сердца в эру ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и β -блокаторов // Кардиология. — 2001. — Т. 41, №12. — С. 4-13.
187. Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Перспективы в лечении сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. — 2002, №3. — С. 109-114.
188. Мареев В. Ю., Гхани Первез, Лопатин Ю. М., Агеев Ф. Т., Мясенко В. П., Беленков Ю. Н. Отрицательные инотропные средства как один из путей лечения сердечной недостаточности. Сравнительная эффективность метопролола и дилтиазема // Кардиология. — 1994. — Т. 34, №6, С. 99-105.
189. Мареев В. Ю., Скворцов А. А., Челмакина С. М., Балтаева Р. У., Беленков Ю. Н. Способны ли ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента эффективно контролировать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при длительном лечении хронической сердечной недостаточности? // Кардиология. — 1999. — Т. 39, №2. — С. 27-34.
190. Маркова Е.А., Файфура В.В., Бабинская Л.Н., Нечай Р.Е. Оценка холинергической регуляции деятельности сердца при экспериментальном гипертиреозе // Физиология. — 1986. — Т. 32, №1 — С. 102-106.

191. Маркова Е.В.А., Файфура В. В., Дейкало И. Н. Активация резерпином холинергических процессов в сердце при экспериментальном гипотиреозе // Кровообращение. — 1987 — Т.20, №3. — С. 49-50.
192. Мартынов А. И., Зиц С. В., Верткин А. Л. Патолофизиологические основы медикаментозного лечения диастолической дисфункции сердца // Международный медицинский журнал. — 1998. — Т. 4, №2. — С.16-17.
193. Мартынов А. И., Остроумова О. Д., Гедгафова С. Ю., Мамеев В. И., Ильина С. В. Нарушение диастолической функции левого желудочка при эссенциальной артериальной гипертензии. Часть 1. Клиническое значение, типы нарушения диастолической функции левого желудочка и методы их диагностики. Частота и основные патогенетические механизмы нарушения диастолической функции левого желудочка при артериальной гипертензии // Кардиология. — 2001. — Т. 41, №5. — С.74-77.
194. Марцевич С. Ю., Метелица В. И., Вакуловская М. К., Козырева М. П. Применение ингибиторов фермента, конвертирующего ангиотензин, у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология 1993. — Т 33, №3. — С. 58-60.
195. Мишушкина Л. О., Затейщиков Д. А., Кудряшова О. Ю., Чистяков Д. А., Носиков В. В., Цимбалова Т. Е., Баринов В. Г., Носенко Е. М., Седов В. П., Сидоренко Б. А. Дисфункция эндотелия: связь с полиморфизмом гена рецептора (тип 1) ангиотензина II у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 2000. — Т.40, №1. — С.20-24.
196. Минцер О. П., Угаров Б. Н., Власов В. В. Методы обработки медицинской информации. — Киев.: "Выща школа", 1991. — 272 с.
197. Мравян С. Р., Канвар С., Голухова Е. З. Клинико-инструментальные показатели в оценке прогноза миокардита и дилатационной кардиомиопатии // Кардиология. — 1997. — Т. 37, № 7.
198. Мясников Г. В. Стан систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у початковому періоді інфаркту міокарда із зубцем Q і його прогностичне значення: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.11 / Національний мед. університет. — Київ., 1999. — 17 с.
199. Набиулин М. С., Куинов А. Д. Гипофизарно-тиреоидная система в динамике осложнённого и неосложнённого инфаркта миокарда // Кардиология. — 1982. — Т. 22, №7. — С. 72-75.
200. Наказ №54 Міністерства охорони здоров'я (2001).
201. Недостаточность кровообращения / Дзяк Г. В., Дрыновец Й., Васильева Л. И., Ханюкова А. А. — Днепропетровск, 1999. — 270 с.
202. Недошивин А. О., Кутузова А. Э., Перепеч Н. Б. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // Клиническая медицина. — 1999. — Т. 77, №3. — С. 41-43.
203. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом // Терапевтический архив. — 1999. — Т. 71, №8. — С. 10-12.
204. Немцова В.Д., Шевченко О.С., Бабаджан В.Д., Бондаренко Т. И. Роль предсердного натрийуретического фактора в генезе

- сердечно-сосудистых заболеваний // Украинский кардиологический журнал. — 1999. — №1. — С. 63-67.
205. Несукай Е.Г. Влияние лозартана на процессы ремоделирования при сердечной недостаточности // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. — Київ, 1998. — С. 209-210.
206. Несукай Е.Г., Ильяш М.Г. Миокардит. Современное состояние проблемы // Украинский кардиологический журнал. — 1994. — №5-6.
207. Нетяженко В.З., Лапшин О.В. Діагностика та лікування хронічної серцевої недостатності // Український кардіологічний журнал. — 2001. — Т.3, №1. — С. 45-55.
208. Никитин Н.П., Аляви А.Л. Особенности диастолической дисфункции в процессе ремоделирования левого желудочка сердца при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. — 1998. — Т. 38, №3. — С. 56-61.
209. Никитин Н.П., Аляви А.Л., Голоскокова В.Ю., Маджитов Х.Х. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение // Кардиология. — 1999. — Т. 39, №1. — С. 54-58.
210. Новиков В.И., Новикова Т.Н., Кузьмина-Крутецкая С.Р., Иронов В. Е. Оценка диастолической функции сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности // Кардиология. — 2001. — Т. 41, №2. — С. 78-85.
211. Образцова Г.Г., Воронков Л.Г. Вплив еналаприла на систолічну та диастолічну функцію лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця // Українська науково-практична конференція кардіологів і кардіохірургів з міжнародною участю: "Нові напрямки профілактики, діагностики та лікування серцево-судинних захворювань" (Київ, 26-28 травня 1999 року). Тези наукових доповідей. — Київ, 1999. — С. 92-93.
212. Олійникова С. Л. Исследование применения кордафена с L-тироксина в начале лечения гипотиреоза // Клінічна фармація. — 1997. — Т. 1, №1. — С. 66-69.
213. Орлов П. А., Джемало В. И. Гипотиреоз и возраст // Акт. проблеми медицини. Матеріали та тези конференції, присвяченої 50-річчю утворення Вінницького обласного госпіталю для інвалідів війни. — Вінниця, 1996. — С. 88.-89.
214. Ольбинская Л.И., Голоколенова Г.М. Применение милдроната при сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина. — 1990. — Т.68, №1. — С. 39-42.
215. Ольбинская Л. И., Голоколенова Г. М., Большакова Т. Д., Кузнецов В. А. Морфофункциональное состояние сердца и активность калликреин-кининовой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью при лечении препаратами каптоприла // Клиническая медицина. — 1991. — Т. 69, №10. — С. 48-50.
216. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Патогенез и современная фармакотерапия сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т.3, №2. — С. 87-91.
217. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Алекперов Э.Э. Влияние препаратов молсидомина на коронарный и миокардиальный резервы

- у больных ИБС, осложненной недостаточностью кровообращения // Терапевтический архив. — 1994. — Т. 66, №8. — С. 30-32.
218. Ольбинская Л. И., Ушакова А. В., Сизова Ж. М. Функциональная активность гуанилатциклазы тромбоцитов и кардиогемодинамика у больных с хронической сердечной недостаточностью и их изменение под влиянием лечения изосорбида-5-мононитратом // Терапевтический архив. — 1999. — Т. 71, №9. — С. 77-79.
219. Ордян А. М., Юшук Н. Д., Кареткина К. Н. Клиническое и прогностическое значение нарушений глобальной и регионарной сократимости левого желудочка при дифтерийных миокардитах // Клиническая медицина. — 2000. — Т.78, № 2.- С.23-25.
220. Орлова Я.А. и соавт. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла и сердечного гликозида дигоксина на ремоделирование левого желудочка // Кардиология. — 1997. — Т.37, №2. — С. 4-9.
221. Орлова Я.А. Регулирующее влияние терапии ингибиторами АПФ на процессы ремоделирования левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. — 1996. — №4. — С. 57-62.
222. Остроумов Е. Н., Кормер А. Я., Ермоленко А. Е., Гуреев С. В., Казаков Э. Н. Фракция выброса правого желудочка как показатель ревазуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с застойной сердечной недостаточностью // Кардиология. — 1996. — Т. 36, №4. — С. 57-61.
223. Остроумов Е. Н., Шумаков Д. В., Мочкин И. А. Применение основных принципов межжелудочкового взаимодействия при прогнозе интраоперационной необходимости в механической поддержке кровообращения у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 2001. — Т 41, №10. — С. 28-33.
224. Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Гедгафова С.Ю., Шаркова Н. Е., Мартынов А. И. Нарушение диастолической функции левого желудочка при эссенциальной артериальной гипертензии. Часть 2. Влияние гипотензивной терапии на диастолическую функцию левого желудочка // Кардиология. — 2001. — Т. 41, №6. — С.61-63.
225. Павлюк В.І., Жарінов О.Й., Чубучний В.М., Іванів Ю. А., Чубучна І.І. Новий метод ехокардіографічної оцінки фракції викиду та обґрунтування застосування каптоприлу у хворих з гострим інфарктом міокарду // Український кардіологічний журнал. — 1997. — №4. — С. 8-10.
226. Поливода С.Н., Черепок А.А. Влияние моэксиприла на структурно-функциональное состояние правых отделов сердца у пациентов с гипертонической болезнью // Український кардіологічний журнал. — 2000. — №3. — С. 52-56.
227. Поливода С.Н., Черепок А.А. Изменения в малом круге кровообращения при гипертонической болезни. Часть 2. Морфофункциональная характеристика правых отделов сердца // Український кардіологічний журнал. — 2000. — №1-2. — С. 88-91.
228. Поливода С.Н., Черепок А. А. Роль ремоделирования левого желудочка в структурно-функциональной перестройке правых отделов

- сердца и сосудов малого круга кровообращения у пациентов с гипертонической болезнью // Український кардіологічний журнал. — 2001. — №3. — С. 22-25.
229. Панасюк М.Т. Особливості порушення структурно-обмінних процесів у міокарді при тиреоїдній патології. (Експеримент.-клінічні дослідження): Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.03.95 / М-во охорони здоров'я України, Львів. держ. мед. ін-т. — Львів, 1996. — 15 с.
230. Панова Т.Н., Погерелова Н.П. Yersinia enterocolitica и щитовидная железа // Пробл. эндокринологии. — 1991. — Т. 37. — №3. — С. 69-70.
231. Пархоменко Ю.В., Иванов В.Н. Прогностическое значение диастолической дисфункции левого и правого желудочков у больных ишемической болезнью сердца // Забайкальский медицинский вестник. — 1996. — №1. — С.16-19.
232. Пестерева А.А. Гемодинамика глаза у больных гипотиреозом // Современные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии: Тезисы докладов IV съезда эндокринологов УССР — Киев. — 1987. — С. 293.
233. Пестерева А.А. Реофтальмография при гипотиреозе // Офтальмологический журнал. — 1989. — №3. — С. 172-174.
234. Петрий Н.Ю., Петрий В.В., Маколкин В.И. Оценка эффективности комбинации метопролола с триметазидином и изосорбида динитратом у больных со стабильной стенокардией с эпизодами безболевой ишемии миокарда в амбулаторных условиях // Кардиология. — 2001. — Т. 41, №11. — С. 11-13.
235. Пименов Л. Г. Система гипофиз — щитовидная железа при инфаркте миокарда // Советская медицина. — 1984. — №11. — С. 7-12.
236. Пименов Л.Г., Лещинский Л.А. Особенности динамики гормонов щитовидной железы (йодотиронинемии) у больных острым инфарктом миокарда и её клиническое значение // Кардиология. — 1984. — Т. 24, №10 — С. 74-77.
237. Попова Н.И. Редкий случай множественных тромбоэмболий на фоне диффузного токсического зоба // Тезисы докладов юбилейной научно-практической конференции посвящ. 60-летию образования Центральной больницы. — Алма-Ата. — 1989. — С. 145.
238. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Успехи и неудачи в разработке новых подходов к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (Обзор результатов рандомизированных исследований, выполненных в 90-е годы). Часть I // Кардиология. — 2000. — Т.40, №3. — С. 52-60.
239. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Сополева Ю.В., Иосава И.К. Физиология и фармакология ренин-ангиотензиновой системы // Кардиология. — 1997. — Т. 37, №11. — С. 91-95.
240. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М., Александрова А.Ю. Застойная хроническая сердечная недостаточность с нормальной систолической функцией левого желудочка // Кардиология. — 2001. — Т. 41, №1. — С. 85-91.
241. Приходько В.Ю. Влияние метаболической терапии на функциональное состояние сердца у пациентов пожилого возраста с ишемиче-

- ской болезнью сердца // Український кардіологічний журнал. — 2001. — №4. — С. 29-31.
242. Прохоровський Ю.С., Рудик Б.І., Барна О.М. Зміни показників гемодинаміки, діастолічної функції лівого шлуночка, мікроциркуляції та процесів ліпопероксидації у хворих зі стабільною стенокардією при тривалому використанні триметазидину // Український кардіологічний журнал. — 2001. — №1. — С. 33-35.
243. Результаты клинического применения третьей генерации бета-адреноблокаторов. Длительная терапия бета-адреноблокаторами и прогноз сердечной недостаточности // Український кардіологічний журнал. — 1995. — №4. — С. 68-70.
244. Рекомендации Европейского общества кардиологов. Экспертный комитет по разработке практических рекомендаций и проведению методических конференций с целью повышения качества лечения в Европейских странах Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2001) // www.euheartj.com.
245. Рекомендації з лікування хронічної серцевої недостатності (Робоча група з серцевої недостатності Українського наукового товариства кардіологів) // Український кардіологічний журнал. — 2001. — Додаток до №1. — 29 с.
246. Робоча група з серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів. Лікування серцевої недостатності (продовження) // Український кардіологічний журнал. — 1997. — №5-6. — С. 123-128.
247. Романовский И.М., Чиквашвили Д.И., Самко А.Н., Руда М.Я. Влияние восстановления кровотока на сократительную функцию правого желудочка у больных острым инфарктом миокарда по данным двухмерной компьютерной эхокардиографии // Кардиология. — 1991. — Т.31, №4. — С. 51-55.
248. Рубанова М. П., Вебер В. Р. Влияние фармакологических препаратов с разным механизмом действия на диастолическую функцию левого желудочка у больных гипертонической болезнью в покое и при холодном воздействии // Кардиология. — 2001. — Т. 41, №4. — С. 53-54.
249. Руководство по кардиологии (Под ред. акад. Е.И. Чазова). — М.: "Медицина", — 1982, Т. 2. — 624 с.
250. Рустанов Б.Р., Блатнов В.А., Махмудов М.В. Взаимосвязь сдвигов функции щитовидной железы с уровнем холестерина и глюкозы у больных ИБС // Мед. журнал Узбекистана. — 1983. — №9. — С. 32-34.
251. Рыбакова М.К. Возможности эхокардиографии в дифференциальной диагностике дилатации правых отделов сердца и оценке степени легочной гипертензии // Ультразвуковая диагностика. — 2000. — №1. — С. 110-120.
252. Саид Саллам, Жаринов О.И, Коморовский Р.Р. Дисфункция правого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью // Український кардіологічний журнал. — 2000. — Вип. 2, №5-6. — С. 90-95.
253. Савина Л. С. Поражения сердечно-сосудистой системы при токсическом зобе и первичном гипотиреозе // Терапевтический архив. — 1989. — Т.61, №10.

254. Сайдулаев Т., Хужамбердиев М., Александров Н. Г. Дисфункции щитовидной железы и дезаминирование азотистых соединений при атеросклерозе в эксперименте // Пробл. эндокринологии. — 1985. — Т. 31. — №3. — С. 57-59.
255. Самойленко Л. Е., Сергиенко В. Б., Болотина М. Г. Состояние перфузии миокарда у больных первичным гипотиреозом по данным скинтиграфии миокарда ^{201}Tl // Кардиология. — 1993. — Т. 33, №1. — С. 48-51.
256. Сандриков В.А., Фокина О.А., Твердохлебов Н.В., Кузнецова Л.М. Эхокардиографические критерии неинвазивной оценки функционального состояния миокарда левого желудочка // Ультразвуковая диагностика. — 2000. — №1. — С. 42-46.
257. Сапожніков А. Р. Зміни центральної, внутрішньосерцевої, печінкової гемодинаміки і мікроциркуляції у хворих на хронічний гепатит та їх корекція препаратами цитопротекторної і інотропної дії: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.02 / Національний медичний університет. — Київ., 2002. — 20 с.
258. Сахарчук И.И., Дудка П.Ф., Денисенко Г. Т. Лечение сердечной недостаточности активаторами метаболизма // Всероссийская научная конференция: "Кардиология: успехи, проблемы и задачи (актуальные вопросы ИБС и артериальных гипертензий). Тезисы докладов. — С.-Птб., 1993. — С. 169.
259. Сахарчук І.І., Бульда В.І. Експериментальне обґрунтування та клінічний досвід застосування мілдронату в кардіологічній практиці // Український кардіологічний журнал. — 1996. — №5-6. — С. 107-111.
260. Сгибнева О.В., Мухина Т.П. Изменения в микроциркуляторном русле при гипертонической болезни // Микроциркуляторные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний. — Казань. - 1982. — С. 146-147.
261. Семёнов В. Д. Состояние сердечно-сосудистой системы при автономной аденоме щитовидной железы // Системное и органное кровообращение. — Чебоксары. — 1987. — С. 73-75.
262. Сенотрусова Г. Я. Показатели гемодинамики студентов с избыточной массой тела // Работоспособность функциональное состояние организма студентов. — Л. — 1987. — С. 39-43.
263. Сеппет Э.К., Адоян А.И., Камикорн А. П., Черноусова Р.В., Люлина Н. В., Северин В. В., Попова Н. И., Сакс В.А. Гипертиреоидная кардиопатия: нарушения в системе транспорта креатина и повышения чувствительности к ишемическому повреждению // Вестник АМН СССР. — 1984. — №10. — С. 48-56.
264. Серебровська З.О., Белікова М.В., Данилов М.М., Плиська О.І. Ендотеліни та серцево-судинна патологія // Український медичний часопис. — 2000. — №1(15) — С. 102-106.
266. Сергиенко В.Б., Салютин Е.В., Самойленко Л.Е., Самко А.Н., Першуков И.В., Левицкий И.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю. А. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизмененными коронарными артериями // Кардиология. — №1. — 1999. — С. 25-30.

267. Середюк Н.М., Боцюрко Ю.В. Методика діагностики субклінічного гіпотиреозу у больних ІБС // Укр. науково-практична конференція кардіологів і кардіохірургів "Нові напрямки профілактики, діагностики та лікування серцево-судинних захворювань". Тези доповідей (26-28 травня 1999р.). — Київ. — С. 100-101.
268. Серкова В.К., Сидорова Н.Ю. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка при гіпертонічній хворобі та можливості її корекції залежно від типу порушення // Український кардіологічний журнал. — 2001. — №1. — С. 57-61.
269. Сидоренко Б. А. Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная дисфункцией левого желудочка: патофизиологические механизмы, диагностика и медикаментозная терапия // Харьковский медицинский журнал. — 1995. — №3-4. — С. 11-15.
270. Сидоренко Б. А. Новый подход к лечению хронической сердечной недостаточности // Кардиология. — 1998. — Т. 38, №4. — С.88-96.
271. Сидоренко Б. А. Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная дисфункцией левого желудочка: патофизиологические механизмы, диагностика и медикаментозная терапия // Харьковский медицинский журнал. — 1995. — №3-4. — С. 11-15.
272. Сидоренко Б. А., Бегляров М. И., Агапов А. А. Два случая сердечно-сосудистых проявлений гипотиреоза // Кардиология. — 1981. — Т. 21, №2., — С. 109-111.
273. Сидоренко Б.А., Бегляров М.И., Пархимович Р.М. К вопросу о связи гипотиреоза с ИБС // Труды. Моск. обл. научн.-исслед. клин. ин-та. — М. — 1981. — Т.32.
274. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Лекарственные средства, применяемые при лечении хронической сердечной недостаточности. Часть 1. // Кардиология. — 1995. — Т.35, №1. — С. 79-92.
275. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Лозартан-блокатор АТ1-ангиотензиновых рецепторов: новое направление в лечении хронической сердечной недостаточности // Кардиология. — 1997. — Т. 37, №10. — С. 84-87.
276. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная дисфункцией левого желудочка: патофизиологические механизмы, диагностика и медикаментозная терапия // Харьковский медицинский журнал. — 1995. — №3-4. — С. 11-15.
277. Сидоренко Г.И., Фролов А.В., Станкевич В.И., Воробьев А. П. Некоторые итоги и перспективы исследования сердечной недостаточности // Кардиология. — 2002. — Т. 42, №3. — С.4-8.
278. Сидорова Н.Ю., Серкова В.К. Порівняльна оцінка ефективності еналаприлу та ніфедіпіну при діастолічній дисфункції лівого шлуночка // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. — Київ, 1998. — С. 54-55
279. Синицина И. И. Влияние ингибиторов АПФ на показатели гемодинамики и толерантность к физической нагрузке у больных с хронической сердечной недостаточностью: Дис. канд. мед. наук. — М. — 1993.
280. Сиренко Ю.Н., Радченко А. Д. Лозартан-первый представитель антагонистов ангиотензиновых рецепторов. Часть 2. Клиническая

- эффективность при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности // Украинський кардіологічний журнал. — 1997. — №5-6. — С. 99-105.
281. Ситникова М.Ю., Беляева О.Д., Сычева Ю.А., Пушкарев А.А., Шляхто Е.В. Гемодинамика и локальные натрийуретические системы почек при начальных стадиях сердечной недостаточности. Влияние длительной терапии периндоприлом // Кардиология.- 2000. — Т.40, №9. — С. 64-68.
282. Скарда И., Дзерве В., Клишаре Д., Витолс А., Калниньш У., Динне И., Калвиньш И. Эффективность милдроната при длительном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью // Матеріали V конгресу кардіологів України (м. Київ, 12-14 травня 1997 року) // Украинський кардіологічний журнал. Додаток до №3. — 1996. — С. 108-109.
283. Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (механизмы действия, первые клинические результаты) // Кардиология. — 1998. — Т.38, №4. — С. 36-50.
284. Скворцов А. А., Челмакина С.М., Пожарская Н.И., Мареев В.Ю. Модулирование активности системы нейрогуморальной регуляции при хронической сердечной недостаточности. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т. 8, №2. — С. 87-93.
285. Следзевская И.К., Строганова Н.П., Ильях М.Г. Диастолическая функция левого желудочка сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда // Медицинская радиология. — 1991. — Т.36, №10. — С. 20-23.
286. Современная эхокардиография / Р.Я. Абдуллаев, Ю.С. Соболев, Н.Б. Шиллер, Э.Фостер. — Х.: Формула-Пресс, 1998. — С. 41-45.
287. Современные подходы к диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (изложение Рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца 2001 г.) // Кардиология. — 2002. — Т.42, №6. — С. 65-78.
288. Соколов Е. И., Заев А. П., Олька Р. П. и др. Толерантность сердечно-сосудистой системы больных гипотиреозом к физической нагрузке // Кардиология. — 1987. — Т. 27, №9. — С. 80-89.
289. Соколова Д.А. О нарушении сократительной функции миокарда у больных с заболеванием щитовидной железы // Актуальные проблемы социально-трудовой реабилитации инвалидов: сб. научн. трудов. — М. — 1986. — С. 87-90.
290. Соколова О. В. Возрастные особенности влияния тироксина на функцию сердца и активность Na^+ , K^+ — АТФазы плазматической мембраны кардиомиоцитов крыс // Реабілітація хворих похилого віку із захворюваннями серцево-судинної системи і з церебральною судинною патологією. Матеріали науково-практичної конференції. — Київ. — 1997. — С. 35-36.
291. Старкова Н. Т., Эгарт Ф. М., Атаманова Т. М., Назаров А. Н. О патогенезе и лечении артериальной гипертензии у больных гипотиреозом // Клини. Медицина. — 1986 — Т.64, №8. — С. 27-30.

292. Строганова Н. П. Радионуклидная вентрикулография в оценке диастолической функции левого желудочка сердца // Медицинская радиология. — 1991. — Т. 36, №10. — С. 9-11.
293. Галибаев О.С. Состояние артериального кровяного давления, особенности липидного обмена у детей школьного возраста с разной функцией щитовидной железы // В кн.: Ранняя диагностика и профилактика серд.-сосуд. заболеваний. Тезисы докл. Всесоюз. конф.: Гипертоническая болезнь. — Новосибирск, 1983. — Ч.1. — С. 173.
294. Темкин Л.И., Андрейчев В.И., Шпилова О.В., Литовченко И.И. Оценка состояния сердца новым способом рентгенокардиографии // Тезисы докладов региональной конференции "Актуальные проблемы клинической кардиологии". — Томск, 1990. — С. 185-186.
295. Терещенко И. В. Аритмия сердца при скрытом гипотиреозе // I Конгресс Ассоциации кардиологов стран СНГ (20-23 мая 1997г.). — М.: Тега. — 1997. — С. 239.
296. Терещенко С. Н., Демидова И. В., Кобалава Ж. Д., Джаиани Н. А, Моисеев В. С. Структурно-функциональное состояние левого желудочка и эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью в зависимости от полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента // Кардиология. — 2000. — Т.40, №1. — С.34-37.
297. Ткачев В. А. Некоторые показатели состояния сердечно-сосудистой системы у больных гипотиреозом и динамика их в процессе лечения // Клиника и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Тезисы конф. — Челябинск, 1981. — С. 88-89.
298. Трунина А. А., Ахчетова Б. С. Функциональное состояние щитовидной железы на разных стадиях атеросклерозе у больных сахарным диабетом // Труды НИИ краевой патологии М-ва здравоохранения Каз.ССР. — Алма-Ата. — 1982. — Т. 47. — С. 43-45.
299. Фабри З. И., Зайчук И. П., Кочерган В. М., Фабри А. З. Гомеостаз тиреоидных гормонов при инфаркте миокарда // V Всесоюзный биохим. съезд: Тезисы стендовых сообщ. — М. — 1986. — Т. 2 — С. 129-130.
300. Фейгенбаум Харви. Эхокардиография. 5-е издание — М.: Видар, 1999. — С. 112-118, 119-122, 141-143.
301. Файник А.Ф., Павлин С.С., Файник О.Ф., Перепелиця М.В., Брозик О.В. Поручення феномену від'ємного зворотнього зв'язку тиреоїдні гормони — тиреотропний гормон при ускладненому Q-інфаркті міокарда // Тезиси XIV з'їзду терапевтів України. — Київ, 1998. — С. 70.
302. Файфура В. В. Активность холинацетилтрансферазы в миокарде крыс при тиреотоксикозе и гипотиреозе // Патол.физиология и эксперим.терапия. — 1982. — №5.
303. Файфура В. В. Нарушения холинэргической регуляции сердца при экспериментальном гипертиреозе и возможности их фармакологической коррекции // Нервные и гуморальные механизмы компенсации в условиях действия патогенных факторов: Тез.докл. — Запорожье, 1985. — С. 141.

304. Фелт В., Ченкова В. Гормоны щитовидной железы и растяжимость артерий у человека // Чехословацкая медицина. — 1984. — Т. 7, №2. — С. 90-99.
305. Флоря В. Г. и соавт. Анаэробный порог у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. — 1992. — Т.42, №5. — С.75-79.
306. Флоря В. Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения // Кардиология. — 1997. — №5. — С. 63-70.
307. Флоря В.Г., Беленков Ю.Н. Ремоделирование сосудов как патогенетический компонент заболеваний сердечно-сосудистой системы // Кардиология. — 1966. — №12. — С. 72-78.
308. Флоря В.Г., Мареев В.Ю. Беленков Ю.Н., Ачилов А.А. Сердце и периферия при недостаточности кровообращения. Связь с толерантностью к нагрузке // Кардиология. — 1995. — Т. 35, №5. — С. 37-42.
309. Флоря В.Г., Попович М.И., Костин С.И., Северин В.В., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Ремоделирование периферических сосудов сопровождает становление хронической недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 1998. — №4. — С. 14-19.
310. Французова С.Б., Ященко В.П., Антоненко Л.И., Аршинникова Л. Л., Толстых О. И. Структура гемодинамических эффектов милдроната при экспериментальной легочно-сердечной недостаточности // Український кардіологічний журнал. — 1996. — №4. — С. 58-61.
311. Фуркало Н. К., Духина М. А., Давыдова И. В. Кислородный баланс тканей и изменения в системе микроциркуляции у больных хронической ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. — 1979. — №6. — С. 21-25.
312. Халмов М. Н., Нордким Г. М. Возрастная динамика атеросклеротического процесса магистральных сосудов шеи и артериального круга основания мозга при гипофункции щитовидной железы // Мед.журнал Узбекистана. — 1980. — №4. — С. 42-44.
313. Халфен Э. Ш., Шемятенков В. Н., Миллер М. Б., Лямина Н. П. Значение визуально-поисковой доплеровской локации в диагностике ранних стадий сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 1990. — Т. 30, №6. — С. 37-41.
314. Ханина Н. Ю., Эктова Т. В., Упницкий А. А., Белоусов Ю. Б. Влияние длительной терапии ирбесартаном и эналаприлом на диастолическую функцию левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. — 2001. — Т. 41, №2. — С.20-25.
315. Целенев В. В., Терещенко И. В. Особенности клиники и терапии ИБС на фоне субклинического гипотиреоза // Вопросы кардиологии: Тезисы докладов. — Алма-Ата. — 1991. — Т.1. — С. 125.
316. Чабан Т. І. Сучасні методи дослідження вегетативної нервової системи при серцевій недостатності // Український кардіологічний журнал. — 1998. — №4. — С. 59-63.

317. Чазов Е.И. Болезни сердца и сосудов: Рук-во для врачей в 4 томах. — М.: Медицина, 1992. — Т.1. — С. 389.
318. Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В. Особенности возникновения и лечения сердечной недостаточности у пациентов старческого возраста // Украинський кардіологічний журнал. — 1995. — №4. — С.10-15.
319. Чернокан Г. И. Характеристика морфофункционального состояния щитовидной железы при атеросклерозе. //Функционально-морфологические аспекты патологических состояний.- Кишинев, 1982.-- С. 81-89.
320. Чернух А. М., Шагал Д. И. Экспериментальные и клинические параллели в исследовании микроциркуляции при сердечно-сосудистых заболеваниях // Казанский медицинский журнал. — 1976. — №4. — С. 302-305.
321. Шабанов В.А., Китаева Н.Д. О нарушениях микроциркуляции и реологических свойств крови у больных гипертонической и ишемической болезнью сердца // Труды Горьковского мед. ин-та. — 1976. — Вып. 64. — С. 34-41.
322. Швец Л.В., Лысикова С.И. Особенности сердечно-сосудистых нарушений при гипотиреозе различной этиологии // Кардиологич. помощь в амбулаторно-поликлинических условиях. — 1986. — С. 130-132.
323. Шебеко Н. В., Сидорова Л. Л., Лукьянов Ю. Н., Кокарева М. Е. Отдаленные исходы неревматических миокардитов // III съезд кардиологов УССР. — Киев. — 1988.
324. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. — М.: Мир, 1993. — 347 с.
325. Шушляпин О. И., Киричек Л. Т., Шелест А. Н., Черкас Л. П. Периферические вазодилататоры в комплексной терапии хронической недостаточности кровообращения: Методические указания. — Харьков, 1991. — С. 11-12.
326. Щвалев В. Н., Вихерт А. М., Стропус Р. А. Микроциркуляторное русло и нервные сплетения миокарда при внезапной коронарной смерти // Микроциркуляторные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний. — Казань, 1982. — С. 169-169.
327. Ягеньский А. В. Вікові особливості розподілу діастолічного трансмітрального потоку у здорових осіб: нові можливості оцінки діастолічної функції лівого шлуночка // Український кардіологічний журнал. — 2001. — №6. — С. 55-58.
328. Ягеньский А. В. Нові підходи до медикаментозного лікування серцевої недостатності (V Всесвітній конгрес з серцевої недостатності. Вашингтон, 1997 р.) // Український кардіологічний журнал. — 1997. — №5-6. — С. 120-122.
329. Яновский Г. В., Высоцкая Ж. М., Строганова Н. П., Дмитриченко Е.В. // Тезисы докладов I съезда кардиологов Казахстана. — Алма-Ата, 1991. — С. 75.
330. Ярыгин Н. Е., Николаева Т. Н., Кораблев А. В. Капилляротрофическая недостаточность системы микрогемоциркуляции как одно

- из проявлений общей патологии // Архив патологии. — 1996. — Т. 58, №1. — С. 41-46.
331. Abraham W. T., Bristow M. R. Specialized Centers for Heart Failure Management // *Circulation* 1997. — Vol. 96. — P. 2755-2757.
332. Adams M. A., Bobik A., Korner P. I. Enalapril can prevent vascular amplifier development in spontaneously hypertensive rats // *Hypertension*. — 1990. — Vol. 16. — P. 252-260.
333. Albrecht Aguilera Gerhard, Garcia Rubi David, Espinosa de Los Monteros Ana, Mercado Arti Morses, Islas Andrade Sergio, Angeles Valdes Josue. Torsade depointes en mixedema, Inform de un caso y revision de la Literatura // *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 1996. — Vol.66, №5. — P. 429-433.
334. Alessio Monteveggi, Paolo Marconi, Jacopo Olivotto Dolara, Maria Luisu E. Luisi, Ricarodo G. Gheri. Duration and Risk of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Hyperthyroidism // *Am. J. Cardiol.* — №77. — 1996. — P. 266-269.
335. Althaus B. U., Staub I. I., Rytf de Leche A., Oberhansi A., Stahelin M. B. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1988. — Vol.28. — P. 157-163.
336. Andrew D. Krahn., George J. Klein, Chartes R. Kerr, Stewart J. Connolly, Robert Sheldon, Martin S. Green, Mario Talaiic. How Useful Is Thyroid Function Testing in Patients With Recent Onset Atrial Fibrillation // *American College of Cardiology. 4.5 th Annual Scientific Session* — March 24-27. 1996 — Orlando. Florida. U.S.A
337. Asaka N., Muranaka Y., Hayashi Y., Kurimoto T., Miyake H. Cardioprotective profile of MET-88 in isolated perfused rat hearts // *European Heart J.* — 1994. — Vol. 15. — Suppl. 595. — P. 93.
338. Baker B. J., Fransiosa J. A. Effect of the left ventricle on the right ventricle // *Cardiovasc. Clin.* — 1987. — Vol. 17. — P. 145-155.
339. Bastenie P. A., Vanhaelst L., Neve P. Coronary heart disease in hypothyroidism: observations in predinical myxoedema // *Lancet*. — 1967. — №11. — P. 1221-1222.
340. Bellandi F., Mugnaioni G., Dabirri R. P., Cantini F., Palchetti R. Drug refractory atria fibrillation and atrial-fluttez: efficacy and safety of low-dose amiodarone // *XXst Congress of the European Society of Cardiology.* August 22-26, 1998, Vienna, Austria.
341. Benjamin E. J., Levy D., Anderson K. M. et al. Determinants of Doppler indexes of left ventricular diastolic function in normal subjects (the Framingham Heart Study) // *Amer. J. Cardiology.* — 1992. — Vol. 70, №4. — P. 508-515.
342. Berger H., Johnstone D., Sands Y. et al. Response of right ventricular ejection fraction to upright bicycle exercise in coronary artery disease // *Circulation*. — 1979. — Vol. 60. — P. 1292-1300.
343. Biondi B., Fao S., Carella C. Cardiac effects of long term thyrotropin — suppressive therapy with Levothyroxina // *I. Clin Endocrinol Metab.* — 1993. — Vol.77. — P. 334.
344. Blange I., Sylven C., Magnusson I. Study of the b1 Adrenergic Receptor Expression in Human Tisskes // *XIIth World Congress of Cardiology.* April 26-30, 1998, Rio de Janeiro, Brazil. — P. 0501.

345. Bonow R.O. Left ventricular diastolic function in hypertrophy cardiomyopathy // *Herz*. — 1991. — Vol.16. — P. 13-21.
346. Bosch R.F., Wible B.A., S.Nattel. / Hypothyroidism Delays Repolarization by Post-transcriptional inhibition of the Slow Component of the Delayed Rectifier R+ Current // *American College of Cardiology. 46 th Annual Scientific Session* — March 16-19, 1997. — Anahelm. California. U.S.A. — P. 406.
347. Brown L. A., Nunez D. J., Wilkins M. R. Upregulation in the heart of the A-type receptor for natriuretic peptides during development of cardiac hypertrophy [abstract] // *Clin. Sci.* — 1994. — Vol. 87. — P. 145.
348. Brutsaert D.L. Nonuniformity: A physiologic modulator of contraction and relaxation of the normal heart // *J. Amer. Coll. Cardiology.* — 1987. — Vol. 9. — P. 341-348.
349. Brutsaert D.L., Sys S.U. Relaxation and diastole of the heart // *Phys. Rev.* — 1989. — Vol. 69. — P. 1228-1315.
350. Brutsaert D.L., Sys S.U., Gillebert T.C. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications // *J. Amer. Coll. Cardiology.* — 1993. — Vol. 22. — P. 318-325.
351. Bullock F. A., Mott M., Martu R. Left ventricular diastolic function in children measured by Doppler echocardiography: normal values and relation with growth // *Brit. Heart J.* — 1995. — Vol. 73. — P. 334-340.
352. Califf R., Bounous P., Harrell F. The prognosis in the presence of coronary artery disease // *Congestive heart failure* (ed. By Braunwald E., Mock B., Watson J.), New York, Grune and Stratton. — 1982. — P. 31-40.
353. Canon R.O. Does coronary endothelial dysfunction cause myocardial ischemia in the absent of obstructive coronary artery disease? // *Circulation.* — 1997. — №.96. — P. 3251 — 3254.
354. Caplin J. The difficulties in assessing right ventricular function // *Heart.* — 1996. — Vol. 3. — P.319-322.
355. Cappiello E., Moriggira S., Presti F., Bressi R., Polese A., Raggi U. Amiodarone-induced induced euthyroid hyperthyroxiaemia, borderline hyperthyroidism and dinical hyperthyroidism: A long-term follow-up study // *XVII th Congress of the European Society of Cardiology* — August 20-24. 1995 — Amsterdam. The Netherlands. — P. 2282.
356. Carrol J. D., Carrol E. P. Diastolic function in coronary artery disease // *Herz*. — 1991. — Vol. 16. — P. 1-12.
357. Cernohovsky J., Pelonch V., Kolar F., Miterova M., Rstadal B. Protein profiling of developing rat myocardium is Alfred by thyroid hormone // *Abstr. Crech. and Slov. Phygiol. Soe.- Brno.* — Febr. 4-6, 1998.
358. Charlat M. L., O'Neill P. J., Hartley C. J. et al. Prolonged abnormalities of left ventricular diastolic wall thinning in the "stunned" myocardium in conscious dogs: time course and relation to systolic function // *J. Amer. Coll. Cardiology.* — 1989. — Vol. 13. — P. 185-194.
359. Cheng T. O. Congestive heart failure in coronary artery disease // *Am. J. Med.* — 1991. — Vol. 91. — P. 409-415.
360. Cherg Dongdong, Yu Maohua, Zhou Linou, Meifeng, Lu Xi, Zhu Xixing // *Shemghai yike daxue xuebao.- Acta Acad. Med. Shanghai.* — 1998. — Vol. 25, №2. — P. 149-151.

361. Choong C. Y., Herrmann H. C., Weiman A. E., Fifer M. A. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans // *J. Amer. Coll. Cardiology*. — 1987. — Vol. 10. — P. 800-808.
362. Christian Frelin, PhD Mechanisms of vasoconstriction // *American Heart Journal*. — March 1991. — V. 121, №3, Part I. — P. 958-959.
363. Cleland J. G. F. Heart failure: the epidemic of the millennium. *Hospital Update*. — 1994. — P. 9-10.
364. Cleland J.G.F., Erdmann E., Ferrari R. et al. Guidelines for the Diagnosis and Assessment of Heart Failure // *Eur. Heart J*. 1995. — Vol. 16. — P. 741-51.
365. Coch J. N., Johnson G. and Veterans Administration Cooperative Study Group. Heart failure with normal ejection fractions. The H-HeFT Group // *Circulation*. — 1990. — Vol. 81. — Suppl. III — P. III-48-III-53.
366. Cohen-Solal A., Caviezel B. Cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure // *Heart Failure*. — 1994. — Vol. 10. — P. 46-57.
367. Cohn J.N. Prognostic factors affecting diagnosis and treatment of congestive heart failure // *Curr. Probl. Cardiol*. — 1989. — №11. — P. 631-71.
368. Cohn J., Levine T., Olivari M. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure // *N. Engl. J. Med*. — 1984. — Vol.311. — P. 819-23.
369. Cohn J.N. Critical review of heart failure: the role of Left ventricular remodeling and its pharmacological inhibition // *Circulation*. — 1995. — V. 91. — P. 2504-2507.
370. Cohn J. N., Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction // *Circulation*. — 1990. — Vol. 81. — Suppl. III. — P. III-48-III-53.
371. Cohn J. N., Johnson G. R., Shabetai R. et al. Ejection fraction peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure // *Circulation*. — 1993. — Vol. 87, Suppl. VI. — P. VI-5-VI-6.
372. Cohr J. N. Neuroendocrine activation after acute myocardial infarction // *Amer. J. Cardiology*. — 1990. — Vol. 65, №19 — P. 287-317.
373. Costantini Fabrizio, Pierdomenico Sante D., De Cesare Domenico, De Renigis Pierluigi, Bucciarelli Tonino, Bittolo-Bon Gabriele, Carrolato Giuseppe, Nubile Giuseppe, Guagnano Maria T., Sensi Sergio, Cuceurullo Franco, Merretti Andrea Effect of thyroid function on LDL oxidation // *Arteriosele vasis, Thrombosis and vase. Biol*. — 1998. — Vol. 18, №5. — P. 732-737.
374. Cowie M.R., Mosterd A., Wood D. A., et al. The epidemiology of heart failure // *European Heart J*. — 1997. — Vol. 18. — P. 208-225.
375. Dahlof B., Pennert K., Hansson L. et al. Reversal of left ventricular hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies // *Amer. Heart J*. — 1992. — Vol. 5. — 95-110.
376. Davies S. W., Fussell A. L., Jordan S. L. et al. Abnormal diastolic filling patterns in chronic heart failure — relationship to exercise capacity // *European Heart J*. — 1992. — Vol. 13. — P. 749-757.
377. Dean J. W., PBS Fowler. /Exaggerated responsiveness to the thyrotrophin releasing hormone i a risk factor in women with coronary heart disease // *BMJ* — 1985. — V.290. — P. 1555-1557.
378. Detry J. M., Leclercg P. J. Trimetazidine European Multicenter Study versus propranolol in stable angina pectoris. Contribution of Holter electro-

- cardiographic ambulatory monitoring // *Amer. J. Cardiology.* — 1995. — Vol. 76, №6. — P. 8-11.
379. Dhar P. K., Drupp I. L., Schwartz A., Grupp G., Matlib M.A. Reduction of carnitine content by inhibition of its biosynthesis results in protection of isolated guinea pig hearts against hypoxic damage // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 1996. — Vol. 1 (3). — P. 235-242.
380. Di Marco C., Stikwerda S., Gil R. Respons of conductans and resistans coronary vessels to scalar-concentrations of acetylcholin assessment with quantitative angiography and intracoronary Doppler echograthy in 29 patients with coronary artery disease // *Am. Heart J.* — 1994. — №127. — P. 514 — 531.
381. Dillmann W.H. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart // *Circulation.* — 1990. — Vol.88. — P. 626-630.
382. Dolinsky Yernon W., Hatch Grant U. Thyroxine stimulates the acylation of lysophosphatidylamine in rat heart // *Biochim. et biophys. acta Lipids and Lipid Metab.* — 1998. — Vol.1391, №2. — P. 241-246.
383. Drexler H., Riede U., Munzel T. et al. Alteration of skeletal muscle in chronic heart failure // *Circulation* 1992. — Vol. 85. — P. 1751-1759.
384. Dzau V. J., Gibbons G. H. Vascular remodeling mechanisms and implications // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1993. — V.1, №1. — P. 1-5.
385. Dzau V. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure // *Arch. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 153. — P. 937-942.
386. Ecfor H., H. Heisbuchel, A. Rubens, J. Vigen, F. Vande West. Amiodarone and thyroid function tests // XIXth Congress of the European Society of Cardiology — Aug. 24-28. 1997. — Stockholm. Sweden. — P. 3068.
387. Edes I., E. Kiss, I. Grupp, G. Grupp, E. G. Kranias Thyroxine — induced alterations in the cardiac function and the expression of sarcoplasmic reticular proteins in phospholamban — deficient mouse hearts // XVIIIth Congress of the European Society of Cardiology — Aug. 25-29. 1996. — Birmingham. United Kingdom. — P. 1837.
388. Feigenbaum H. Echocardiography // 5-th ed. — 1993. — P. 315-330.
389. Feldman M. D., Colelas L., Gwathmey J. C. et al. Dificient production of cyclic AMP: Pharmacologic evidence of an important cause of contractile dysfunction in patients endstage heart failure // *Ibid.* 1987. — Vol. 75. — P. 331-339.
390. Florya V., Mareev V., Belenkov Yu. Exercise tolerance in CHF role of peripheral vascular remodeling // *J. Molec. Cell. Cardiol.* — 1995. — №27. — P. 382.
391. Florya V.G., Shevlyagin S.A., Aidargalieva N. et al. Hemodynamic Factors Defining Aerobic Capacity in the patients with CHF // *European Heart J.* — 1992. — Vol. 13. — P. 45.
392. Forfar J. C. Atfrial fi brillation and the pituitarythyroid axis: Are — evaluation // *Heast.* — 1997. — Vol.77, №1. — P. 3-4.
393. Fouchard J., Touiza K., Cabanes L. Insuffisance cardiaque a fonction ventriculaire quache systoliqe normal // *Sem. Hop.* — 1991. — Vol. 67. — P. 40-43.
395. Fragasso G., Rossetti E., Dabrowski P. et al. Comparison of trimetazidine with atenolol in patients with angina and normal coronary arteries

- (syndrome X): effects on diastolic function and exercise tolerance // XIXth Congr. of the Europ. Soc. of Cardiology (24-28 Aug., 1997). — Stockholm, 1997. — P. 608.
396. Francis G., Calcium channel blockers and congestive heart failure // *Circulation* 1991. — V. 83. — P. 336-338.
397. Francis G., Denedict C., Johnson D. et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure a substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // *Circulation*. — 1990. — Vol. 82. — P. 1724-1736.
399. Fruhwald F. M., Rumschak — Schwaner S., Pichler B., Watringer N., Schumacher M., Zweiker R., Klein W., Eber B. Subclinical thyroid disorders in pts with dilated cardiomyopathy // *Cardiology*. — 1997. — Vol. 88, №2, P. 156-159.
400. Gaasch W. H. Congestive heart failure in patients with normal left ventricular systolic function: a manifestation of diastolic dysfunction // *Herz*. — 1991. — Vol. 16. — P. 22-32.
401. Garsia — Fernandez M. A., Azevedo J., Puerta P. et al. Regional left ventricular diastolic dysfunction evaluated by tissue Doppler imaging as an earlier signal of myocardial ischemia // *European Heart J.* — 1995. — Vol. 16. — P. 788.
402. Gheorghiade M., Bonow R. O. Chronic heart failure in the United States. A manifestation of coronary artery disease // *Circulation*. — 1998. — Vol. 97, №3. — P. 282-289.
403. Gheorghiade M., Benatar D., Konstam M. A. et al. Pharmacotherapy for systolic dysfunction. A review of randomized clinical trials // *Am. J. Cardiol.* 1997. — Vol. 80. — P. 14H-27H.
404. Gibson T. C., White K. L., Klainer L. M. The prevalence of congestive heart failure in two rural communities // *J Chronic Dis.* — 1966. — №19. — P. 141-52.
405. Goldstein J. A. Right heart ischemia: pathophysiology, natural history, and clinical management // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1998. — Vol. 40. — P. 325-341.
406. Gragasso G., Benti R., Sciammarella M. et al. Symptom — limited exercise testing caused sustained diastolic dysfunction in patients with coronary disease and low effort tolerance // *J. Amer. Coll. Cardiology*. — 1991. — Vol. 17. — P. 1251-1255.
407. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 325. — P. 1557-1564.
408. Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure. ACC/AHA Task Force Report // *Circulation* 1995. — Vol. 92. — P. 2764-2784.
409. Gunther F., Haverkamp W., Deng M. C. et al. Left ventricular diastolic filling assessment by Doppler EchoCG in the evaluation of patients before heart transplantation compared to peak exercise oxygen consumption // *European Heart J.* — 1995. — Vol. 16. — P. 1219.
410. Guocolo A., Sax F.L., Brush J.E. et al. Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension diastolic mechanisms for systolic dysfunction during exercise // *Circulation*. -- 1990. — Vol. 81. — P. 978-986.

411. Hampton J. R., van Veldhuizen D. J., Kleber F. X. Randomized study of effect of ibopamine in patients with advanced heart failure // *Lancet*. — 1997. — Vol.349 — P. 971-977.
412. Harrison Michael R., Clifton G. Dennis, Pharm D, and DeMaria Anthony N., MD. Haemodynamic effects of calcium channel and β -receptor antagonists: Evaluation by Doppler echocardiography // *American Heart J.* — 1991. — Vol. 121, №1, Part I. — P. 126-132.
413. Heeneman S., Leenders P. J. A., Aarts P. J. J. W. Peripheral vascular alterations during experimental heart failure in the rat. Do they exist? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1995. — №15. — P. 1503-1511.
414. Henein M. Y., O'Sullivan C. A., Coats A. J. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors revert abnormal right ventricular filling in patients with restrictive left ventricular disease // *J. Amer. Coll. Cardiology*. — 1998. — Vol. 32. — P. 1187-1193.
415. Heron Mareia I., Kolar Frantisek, Papousek Frantisek, Rakusan Karel. Early and late effect of neonatal hypo- and hyperthyroidism on coronary capillary geometry and long — term heart function in rat // *Cardiov. Res.* — 1997. — Vol.33, №1. — P. 230-240.
416. Ho K. K. L., Anderson K. M., Kannel W. B. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects // *Circulation*. — 1993. — Vol. 88. — P. 105-115.
417. Hori S., Kyotany S., Inoue S. Subepicardial microvessel ischemia formation induced by epicardial application of endothelium // *J. cardiovasc. Pharmacology*. — 1991. — Vol. 17. — P. 300-301.
418. Hubalevska — Hola A., Stachura — Deren M., Dabiel J. et al. Evaluation of right ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Przegl. Lek.* — 1996. — Vol. 53, №3. — P. 67-72.
419. Inukai I., I. Kobayashi, T. Kobayashi, A. Ishii, T. Yamaguchi, Y. Yamaguchi, A. Iwashita, K. Ohshima, Y. Shimomura, S. K Kobayashi. Parasympathetic nervous system activity in hypothyroidism, determined by R-R interval variation on electrocardiogram // *J. Ibt. Med.* — 1990. — V.228. — P. 431-434.
420. Iriarte M., Murga N., Sagastagoitia D. et al. Congestive heart failure from left ventricular diastolic dysfunction in systemic hypertension // *European Heart J.* — 1993. — Vol. 14. — P. 170.
421. Ishida Y., Meisner J.S., Tsujicka K. et al. Left ventricular filling dynamics influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure // *Circulation*. — 1986. — Vol. 74. — P. 187-196.
422. Iwase M., Nagata K., Izawa H. et al. Age-related changes in left and right ventricular filling velocity profiles and their relationship in normal subjects // *Amer. Heart J.* — 1993. — Vol. 126, №2. — P. 419-426.
423. Iwase M., Sotobata I., Takagi S. et al. Effects of diltiazem on left ventricular diastolic behavior in patients with hypertrophic cardiomyopathy Evaluation with exercise pulsed Doppler — echocardiography // *J. Amer. Coll. Cardiology*. — 1987. — Vol. 9. — P. 1099-1105.
424. Janicki J. S. Influence of the pericardium and ventricular interdependence on left ventricular diastolic and systolic function in patients with heart failure // *Circulation*. — 1990. — Vol. 81. — P. 15-20.

425. Jiang Xu, Johan Haggblad, Johan Malm, Bo Carisson, Amir Pelleg. Electrophysiologic and Anti-Arrhythmic Effect of KB 130 015, A New Thyroid Hormone Receptor Blocker, in the Mammalian Heart // American College of Cardiology — 48th Annual Scientific Session.- March, 7-10, 1999.- New Orleans, USA. — P. 1143.
426. John H. Lazarus. Hyperthyroidism // Lancet. — 1997. — V.349. — P. 339-342.
427. Johnston C.I. Tissue angiotensin converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair and remodeling // Hypertension. — 1994. — Vol. 23. — P. 258-268.
428. Kannel W. B. Epidemiological aspects of heart failure // Cardiol. Clin. — 1989. — Vol. 7. — P. 1-9.
429. Katritsis D., Fragakis N., Iliodromitis E. K., Karavolias G., Adamoponlos., Paraskevaïdis I., Kremastinos D. T. Catheter ablation for radical cure of atrial fibrillation // XVIII th Congress of the European Society of Cardiology.- August 25-29, 1996 — Birmingham. United Kingdom.
430. Kessler K. M. Heart failure with normal systolic function: Update of prevalence, differential diagnosis, prognosis and therapy // Arch. Intern. Med. — 1988. — Vol. 128. — P. 2109-2111.
431. Khashaba A. A., Saleh M. A., Hassan O. et al. Effects of minimal lumen diameter of infarct-related coronary artery on left ventricular remodelling and functions early after anterior myocardial infarction // European Heart J. — 1995. — Vol. 16. — P. 334.
432. Kinch J. W., Ryan T. J. Right ventricular infarction // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 1211-1217.
433. Kirimoto T., Hayashi Y., Miyake H. MET-88 — a new cardioprotective agent improves experimentally induced heart failure in the dogs // 68th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society. Abstracts, Nagoya, March, 1995.
434. Kiss E., A. G. Brittsan, I. L. Grupp, E. G. Kranias. Effects of isoproterenol in phospholamban — deficient mouse hearts with altered thyroid states // XXIst Congress of the European Society of Cardiology 28. — September 1, 1999.- Barcelona, Spain. — P. 416.
435. Klein O. Thyroid hormone and the cardiovascular system // Am. J. Med. — 1990. — №88. — P. 631-637.
436. Knoury Saeb F., Hoit Brian D., Dave Vrushank, Pawloski-Dahm Corinn M., Shao Ianfu, Gabel Marjorie, Periasamy Muthu, Walsh Richard A. Effects of thyroid hormone on left ventricular performance and regulation of contractile and Ca²⁺- cycling proteins in the balloon. Implications for the force-frequency and relaxation-frequency relationships // Circ. Res. — 1996. — Vol. 79., №4. — P. 727-735.
437. Kobori H., Ichihara A., Miyashita I. Hayashi M., Saruta T. Local renin — angiotensin system contributes to hyperthyroidism induced cardiac hypertrophy // J. Endocrinol. — 1999. — Vol.160, №1. — P. 43-47.
438. Konstam M., Kronenberg M., Rousseau M. et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction // Circulation 1993. — Vol. 88, №1. — P.2277-2283

439. Kontoyannis D. A., Kontoyannis S., Pipingos G., Kanellos G., Konaxi P., Koutras D. A. Atrial late potentials in thyroid disease and their significance // XVIIth Congress of the European Society of Cardiology — August 20-24, 1995. — Amsterdam. The Netherlands. — P. 2295.
440. Kontoyannis S., D. Kontoyannis, A. Zaga, G. Pipierigos, A. Ntalianis, S. Drakos, J. Nanas, S. Stamatelopoulos The evolution and significance of atrial and ventricular late potentials in hyperthyroidism // XXth Congress of the European Society of Cardiology. - August 22-26, 1998.- Vienna, Austria. — P. 2344.
441. Kontoyannis S., D. Kontoyannis, G. Pipingos, J.Nanas, A. Zaga, G. Kanellos, S. Stamatelopoulos, D. Koutras. Hypothyroidism: the improvement of Late potential parameters correlates to thyroid state and predicts a favourable outcome. — P.1574.
442. Korsgaard N., Christensen K. L., Mulvany M. J. Cellular morphology in mesenteric resistance vessels from antihypertensiv treated spontaneously hypertensiv rats // Basic Res. Cardiol. — 1991. — Vol.86, №1. — P. 33-41.
443. Labolitz A.J. The effects of sampling site on the tho-dimensional echo-Doppler determination of cardiac output // Amer. Heart J. — 1985. — Vol. 109. — P. 327.
444. Ladenson P. W. Recognition and management of cardiovascular discuss related to thyroid olysfunctions // Am. J. Med. — 1990. — №88. — P. 638-641.
445. Langille B. L., O'Donell F. Reductions in arterial diameter produces by chronic decreases in blood flow are endotheliumdependent // Science. — 1986. — №231. — P. 405-407.
446. Lee R. T., Plappert M., St John Sutton M. G. Depressed left ventricular systolic ejection force in hypothyroidism // Am. J. Cardiol. — 1990. — №65. — P. 526-527.
447. Lenihan D. J., Gerson M. C., Hoit B. D., Walsh R. A. Mechanisms, diagnosis and treatment of diastolic heart failure // American Heart J. — 1995. — Vol. 130. — P. 153-166.
448. Levine H. J. Optimum heart rate of large failing hearts // Amer. J. Cardiology. — 1988. — Vol. 61. — P. 633-636.
449. Levy S., M. Maarek, Ph. Coumel, J. Lekieffre, J. L. Medvedowsky, A. Sebaoun. Atrial fibrillation in the 1990 sia shift towards non-rheumatic cardiac causes // XXIst Congress of the European Society of Cardiology August 28 — September 1, 1999.- Barcelona, Spain. — P. 2451.
450. LeWinter M., Mc Kenna W. Heart Failure With normal Systolic Function. Online Coverage from the American College of Cardiology 48 Annual Scientific Session, March 7-10, 1999.
451. Lindroos M., Kurari M., Tilvis R. Heart failure in the aged systolic or diastolic left ventricular dysfunction // European Heart J. — 1995. — Vol. 16. — P. 190.
452. Little W. C., Downes T. R. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance // Prog. Cardiovasc Dis. — 1990. — Vol. 32. — P. 273-290.
453. Little W.C., Downes Th.R., Applegate R.J. Invasive evaluation of left ventricular diastolic performance // Herz. — 1990. — Vol. 15. — P. 362-376.

454. Lopez — Sendon J., Lopez de Sa E., Delcan J. L. Ischemic right ventricular dysfunction // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1994. — Vol. 8. — P. 393-406.
455. Lorrell B. N., Grossman W. Cardiac hypertrophy: The consequences for diastole // *J. Amer. Coll. Cardiology.* — 1987. — Vol. 9. — P. 1189-1193.
456. Lu C., Dabrowski P., Fragasso G., Chierchia S.L. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease // *Amer. J. Cardiology.* — 1998. — Vol. 82. — P. 898-901.
457. Luscher T. F., Tanner F. C., Tschudi M. R. Endothelial dysfunction in coronary artery disease // *Ann. Rev. Med.* — Vol.44 — P. 395-418.
458. Madsen B, Hansen J, Stokholm K. Chronic congestive heart failure // *Eur Heart J.* — 1994. — №15. — P. 303-10.
459. Mahmarian J. J., Pratt C. M. Silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Possible links with diastolic left ventricular dysfunction // *Circulation* 1990. — Vol. 81. — Suppl. III. — P. 33-40.
460. McKeep A, Castlli W, McNamara P. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study // *N. Engl. J. Med.* — 1971. — Vol.285. — P. 1441.
461. McMurray J., McDonagh T., Morrison C. E., Dragie H. J. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990 // *European Heart J.* — 1993. — Vol. 14. — P. 1158-1162.
462. Mercurio G., M. G. Panzuto, M. Leo, L. Petrini, S. Mariotti, A. Cherchi Cardiovascular mechanism of the impaired effort tolerance in hyperthyroidism and efficacy of therapy // XIXth Congress of the European Society of Cardiology — August 24-28. 1997. — Stockholm. Sweden. — P. 2928.
463. Michel J. B., Levy B. I. Vascular effects of ACE inhibition by perindopril // *Drugs.* — 1990. — Vol. 39, №1. — P. 39-42.
464. Minal S. R. Isolated right ventricular infarction // *Intern. J. Cardiol.* — 1994. — Vol. 46. — P. 53-60.
465. Musch T. I., Terell J. A. Skeletal muscle blood flow abnormalities in rats with a chronic myocardial infarction: rest and exercise // *Am.J. Physiol.* — 1992. — №262. — P. 411-419.
466. Nani E., G. P. Cardoso, L. Augusto Pinheiro, H. M. Gazolla, F. M. Gazolla, G. M. Menezes, M. M. Bezerra, R. A. Coelho. Altered Thyroid Hormone Metabolism in Advanced Heart Failure // XIIIth World Congress of Cardiology — April 26-30. 1998. — Rio de Janeiro, Brazil. — P. 50-56.
467. Neubauer S., Zimmerman S., Hirsch A. Effect of endothelin-1 in the isolated heart in ischemia reperfusion hypoxia/reoxygenation injury // *J. Mol. Cell. Cardiology.* — Vol. 23. — P. 1397-1409.
468. Nishimura R., Schwartz R., Holmes D. et al. Failure of calcium channel blockers to improve ventricular relaxation in humans // *J. Amer. Coll. Cardiology.* — 1993. — Vol. 21. — P. 182-188.
469. Nishimura R. A., Tajik A. J. Quantitative hemodynamics by Doppler echocardiography: A noninvasive alternative to cardiac catheterization // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1994. — Vol. 36. — P. 309-342.
470. Nishiyama A., J. Toyama, K. Kamiya. Thyroid Hormone Increases the Kv 1,5 Potassium Channel Genl Expression in the Rat left ventricle and

- Glucocorticoids Are Required for This Induction // XIIIth World Congress of Cardiology.- April 26-30, 1998.- Rio de Janeiro, Brazil. — P. 0622.
471. Oldershaw P., Bishop A The difficulties of assessing right ventricular function // Brit. Heart J. — 1995. — Vol. 74. — P. 99-100.
472. O'Connell J. B., Bristow M. R. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach // J. Heart Lung Transplant. — 1994. — Vol. 13. — P. 107-112.
473. Pai R. G., Shah P. M. Echo-Doppler Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function // ACC Curr. J. Rew. — 1994. — P. 30-33.
474. Paradiso M., M. Re, M. Leonardo, G. Leone, M. Pergolinr, S. Basili, F. Libri, E. Fiorentino, Z. Coppotelli, C. Cordova Subclinical hyperthyroidism are present "clinical" alterations of cardiac function // XVIIth Congress of the European Society of Cardiology — August 20-24, 1995. — Amsterdam, The Netherlands. — P. 383.
475. Paraskevaïdis I. A., G. N. Theodorakis, D. Katritsis, E. G. Livaris, D. T.Kremastionos Pulmonary vein flow analysis by transesophageal Echocardiography predicts the maintenance of sinus rhythm one year Following Cardioversion of Chronic Atrial fibrillation // XIIIth World congress of Cardiology. - April 26-30, 1998. -Rio de Janeiro, Brazil. — P. 2927.
476. Parker D. R., A. H. Shaboury Central hypothyroidism presenting with pericardial and pleural effusions // J. Int. Med. — 1993. — V.234. — P. 429-430.
477. Parker M. Cohn J. N. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure // Am. J. Cardiol. — 1999. — Vol.83. — P. 1A-38A.
478. Parker M., Carver J., Rodenheffer R. J. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. New Engl. J. Med. 1991. — Vol.325. — P. 1468-1475.
479. Parker M., Cohn J. N. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure // Am. J. Cardiol. 1999. — Vol. 83. — P. 1A-38A.
480. Parlou P., J. Vassilakos, C. Giannakenas, A. Graham, D. Alexohjulos. The Low T₃ syndrome in acute ischaemic syndromes // XVIIth Congress of the European Society of Cardiology.- August 25-29,1996. — Birmingham, United Kingdom. — P. 1927.
481. Pirova C. J., P.Porto, T. Kirsznner, A. L. Alvares, I. Plotquin, D. Shaurli, J. Lajfer, C. Gonzales, S.I. Garcia. Thyrotropin — Releasing Hormone Receptor Gene Variants Are Associated to Essential Arterial Hypertension (HT) // XIIIth World Congress of Cardiology.- April 26-30, 1998.- Rio de Janeiro, Brazil. — P. 1135.
482. Polak J. F., Holman B. L., Wynne J. et al. Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease // J. Amer. Coll. Cardiology. — 1983. — Vol. 2. — P. 217.
483. Polikar R., Burger A. G., Scherrer U., Nicod P. The thyroid and the heard // Circulation. — 1993. — V.87. — P. 1435-1441.
484. Pouleur H., Rousseau M., van Eyll C. et al. Effects of long-term enalapril therapy on left ventricular diastolic properties in patients with depressed ejection fraction // Circulation 1993. — Vol. 88. — P.481-491.

485. Pozzoli M., Capomolla S., Traversi E. et al. In patients with chronic congestive heart failure loading manipulations improve the prognostic value of doppler of mitral flow // *J. Amer. Coll. Cardiology*. — 1996. — Vol. 27. — P. 174.
486. Prasad K., MD, PhD, Lee P., MSc, and Kalra J., MD, PhD. Influence of endothelin on cardiovascular function, oxygen free radicals, and blood chemistry // *American Heart J.* — 1991. — Vol. 121, №1, Part I. — P. 178-187.
487. Prvota V., M. Bronnergearing, J. Haggblad, C. Sylvan. Differentiated regulation of thyroid hormone receptors subtype m-RNA by amiodarone and isoproterenol // XVIIth Congress of the European Society of Cardiology. — August 20-24, 1995. — Amsterdam. — P. 1192.
488. Prvota V., S. Sharara, M. Pihlsgard, B. Haggblad, C. Sylvan. Down-regulation of b-adrenergic receptors by amiodarone and KB 126, a new antarrhythmic compound, is dependent of protein synthesis // XVIIIth Congress of the European Society of Cardiology. — August 25-29, 1996. — Birmingham. United Kingdom. — P. 2076.
489. Ralph F. Bosh, Barbara A. Wible, Zhigno Wang, Gui-Rong Li, Volker Kuhlkamp, Stanley Nattel. Hypothyroidism downregulates KvLQT1 gene expression and decreases IKs in guinea pig ventured // XIX th Congress of the European Society of Cardiology — August 24-28, 1997. — Stockholm, Sweden. — P. 172.
490. Ralph F. Bosh, Gui-Rong Li, Rania Gaspo, Volker Kuhlkamp, Stanley Wattle. Ionic mechanisms of delayed repolarization in chronic amiodarone therapy and hypothyroidism — is amiodarone action mediated by cardiac hypothyroidism? // XIXth Congress of the European Society of Cardiology — August 24-28, 1997. — Stockholm, Sweden. — P. 3292.
491. Rector T. S., Johnson G., Dunkman W. B. et al. Evaluation by patients with heart failure of the effects of enalapril compared with hydralazine plus isosorbide dinitrate on quality of life // *Circulation*. — 1993. — Vol. 87, Suppl. VI. — P. 71-77.
492. Remme W. J. The treatment of the heart failure // *European Heart J.* — 1997. — Vol. 18. — P. 736-753.
493. Remme W. J. Neurohormonal modulation in heart failure: ACE inhibition and beyond // *European Heart J.* — 1995. — Vol. 16. — P. 73-78.
494. Richal C., Nishimura R., Hatle L. et al. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy // *Circulation*. — 1994. — Vol. 90. — P. 2772-2790.
495. Robert S, Lindsay, Anthony D. Toft Hypothyroidism // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349. — P. 413-416.
496. Robillon J. F., B. Sanchez, A. M. Vuolo-Rigand, G. Creisson, S. Gunness, Ph. Morand, J. Jourdan, P. Freyohet Tamponnade cardiaque au cours d'une hypothyroïde severe (Une cause rare) // *La Presse Medicale*. — 1993. — Vol. 22, №26.
497. Sackner-Bernstein J., Mancini D. Rationale for treatment of patients with chronic heart failure with adrenergic blockade // *JAMA*. — 1995. — Vol. 274. — P. 1462-1467.

-
498. Sagava K. Editorial: The end-systolic pressure-volume relation of the ventricular: definition, modification and clinical use // *Circulation* 1981. — Vol. 63. — P. 1223-1227.
499. Santamore W. P., Dell'Italia L. J. Ventricular interdependens significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1998. — Vol. 40. — P. 289-308.
500. Sawin C. T., Geller A., Wolf P. A. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons // *W. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 130. — P. 350-356.
501. Schrier R. W., Abraham W. T. Hormones and Hemodynamycs in Heart Failure // *The New England Journal of Medicine.* — 1999. — V. 341, №8. — P. 577-585.
502. Setaro J. F., Cleman M. V., Remetz M. S. The right ventricle in disorders causing pulmonary venous hypertension // *Cardiol. Clin.* 1992. — Vol. 10. — P. 165-183.
503. Shibata M. C., M. Biancalana, D. Armaganijan, C. Ogawa, M. Sampaoio, J. Romaldini, M. Batlouni. Coronary Artery Disease and Thyroid Autoimmunity, is There a correlation // XIII th World Congress of Cardiology. -April 26-30, 1998.- Rio de Janeiro, Brazil. — P. 3796.
504. Shiller N.D., Shah P. M., Crawford M., DeMaria A., Devereux R., Feigenbaum H., Guttesell H., Reicher H., Sahn D., Schnittger I., Silverman N.H. and Tajik A.J. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two — dimensional echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 1989. — Vol. 2. — P. 358.
505. Smith W. M. Epidemiology of congestive heart failure // *Am J Cardiol.* — 1985. — Vol.55. — P. 3A-8A.
506. Soukup T., Jirmanova I., Jirmanova G., Rauchova H., Pavelca S. Histochemical profile and myosin heavy chain expression of the show solens muscle grafted into EDL muscle and reinnervated by the fast EDL nerve in euthyroid and hypothyroid rats // *Grech and Slov. Physiol. Soc., Brno.* — February 4-6., 1998, 5. *Physiol. Res.* — 1998. — Vol.117, №3. — P. 23.
507. Spirito P., Maron B. J. Doppler echocardiography for assessing left ventricular diastolic function // *Ann. Intern. Med.* — 1988. — Vol. 109. — P. 122-126.
508. Stauffer J. C., Gaash W. H. Recognition and treatment of left ventricular diastolic dysfunction // *Prog. Cardiovasc Dis.* — 1990. — Vol. 32. — P. 319-322.
509. Stork T. K., Doppler echocardiographic assessment of the left ventricular and diastolic pressure // *Amer. J. Cardiology.* — 1989. — Vol. 64. — P. 655-660.
510. Stork T. V., Muller R. M., Riske G. J. Noninvasive Measurement of Left Ventricular Filling Pressures by Means of Transmitral Pulsed Doppler Ultrasound // *Amer. J. Cardiol.* — 1989. — Vol. 64, № 10 — P. 655-660
511. Struthers A. D. Aldosterone escape during ACE — inhibitor therapy in chronic heart failure // *European Heart J.* — 1995. — Vol. 16. — P. 103-106.
512. Struthers A. D. Diastolic dysfunction and ANP/BNP levels // *European Heart J.* — 1996. — Vol. 17. — P. 1617-1618.

513. Sudhir K., Chow T., Hutchison S., Chatterjee K. Coronary vasodilatation induced by angiotensin — converting enzyme inhibition in vivo differential contribution of nitric oxide and bradykinin in conductance and resistance arteries // *Circular Res.* — 1996. — Vol. 93, №9. — P. 1734-1739.
514. Sundaram Vidya, Hanna Atef N., Koneru Lata, Newman H. A. I., Falko-James M. J. Both hypothyroidism and hyperthyroidism entrance low density lipoprotein oxidation // *Clin. Endocrinol and Metab.* — 1997. — Vol.82, №10. — P. 3421-3424.
515. Sutton G. C. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J.* — 1990. — Vol.120. — P. 1538-40.
516. Sys S. U., Gillebert T. C. Ventricular relaxation and diastolic function in cardiac failure // *Curr. Opin. Cardiology.* — 1992. — Vol. 7. — P. 381-388.
517. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. The anti-ischemic effects and tolerance of trimetazidine in coronary diabetic patients: a sub-study from Trimpol — 1 // *Cardiovasc. Drug Therapy.* — 1999. — Vol. 13. — P. 217-222.
518. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study (Consensus) // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 316. — P. 1429-1435.
519. The EMIP-FR Group. Effects of 48-h trimetazidine on short and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial // *European Heart J.* — 2000. — Vol. 21. — P. 1537-1546.
520. The epidemiology of heart failure: Framingham Study. Ho K. K., Pinsky J.L., Kannel W. B. // *J. Am Coll Cardiol.* — 1993. — Vol.22 (suppl A). — P. 6A-13A
521. The treatment of heart failure. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology: Guidelines. // *Europ. Heart J.* — 1997. — Vol. 18. — P. 736-753.
522. Thomas J. D. Doppler echocardiography and left ventricular diastolic function. In: left ventricular diastolic dysfunction and heart failure // Eds. W.N. Gaasch, M. M. LeWinter. — Philadelphia: Lea & Febiger. — 1994. — P. 192-208.
523. Thome S., J. Somerville. Puvalence of thyroid dysfunction in patients with grown up congenital heart disease on Long-term amiodarone therapy // XXth Congress of the European Society of Cardiology — August 22-26, 1998. — Vienna, Austria. — P. 1746.
524. Tielens Emile, T. Pillay, Marmuthoo Storm, Corstiann Berghout. Cardiac function at rest in hypothyroidism evaluated by equilibrium radionuclide angiography // *Clin. Endocrinol. [МФИШ].* — 1999. — Vol.50, №4. — P. 497-502.
525. Traversi E., Pozzoli M., Cioffi G. et al. Mitral flow velocity changes after 6 months of optimized therapy provide important hemodynamic and prognostic information in patients with chronic heart failure // *American Heart J.* — 1996. — Vol. 132. — P. 809-819.

526. Urata H., Nishimura R., Ganten D., Arakawa K. Angiotensin-converting enzyme independent pathways of angiotensin II formation in human tissues and cardiovascular disease // *Blood Pressure*. — 1996. — Vol. 5. — Suppl. 2. — P. 22-28.
527. Vargas Felix, Montes Rosa, Sabio J. Mario, Garcia-Estai Joaguin. Role of nitric oxide in the systemic circulation of conscious hyper and hypothyroid rats // *Gen. Pharmacol.* — 1994. — Vol.25, №5. — P. 497-502.
528. Von Apits H., J. Wirth. Endokrine Kardiomyopathien abs. Zufallsbefunde in einer Dispensairesprechstunde für Herrhythmusstörungen // *Z. Azztl. Fortbild.* — 1980 — Vol.74. — P. 848-852.
529. Warren S. E., Grossman W. Therapeutic approaches affecting diastolic ventricular function // *Herz*. — 1991. — Vol. 16. — Suppl. 5. — P. 33-45.
530. Weber K. T., Anversa P., Armstrong P. W. Remodeling and reparation of the cardiovascular system // *J.Am.Coll.Cardiol.* — 1992. — №20. — P. 3.
531. Weber K., Villarreal D. Aldosteron and anti-aldosterone therapy in congestive heart failure // *Amer. J. Cardiology*. — 1993. — Vol. 71. — P. 3A-11A.
532. Wei-Jan Chen, Kwang-Huei Lin, Ying-Shiung Lee Molecular characterization of myocardial fibrosis during hypothyroidism // XXst Congress of the European Society of Cardiology. — August 28 — September-1, 1999. — Barcelona, Spain.
533. Weyman A., Apits E. Principles and Practice of Echocardiography. 2nd Ed. — Philadelphia, 1994.
534. William E. Lawson, Marcis T. Sogluma, Lloyd Lense, Peter F. Cohn Coronary Artery Spasm in hypothyroidism // *Am. J. Cardiol.* — 1985. — Vol.55. — P. 223-224.
535. Wirth J., Wassilew G. Morphologische Untersuchungen an Hergmuskeln von Kaninchen bei experimenteller Hypothyroid Hyperthyreose — Eine ultrastrukturell — morphometrische Studie // *Das Deutsche Gesundheitswesen Zeitschrift für Klinische Medizin* 1981. — № 36. — P. 38.
536. Woehv K. A. Thyrotoxicosis and the heart // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol.327. — P. 94-98.
537. Xie G. Y., Berk M. R., Smith M. D. et al. Prognosis value of Doppler transmitral flow patterns in patient with congestive heart failure // *J. Amer. Coll. Cardiology*. — 1994. — Vol. 24. — P. 132-139.
538. Yamamoto K., Redfield M. M., Nishimura R. A. // *Heart*. — 1996. — Vol. 75. — P. 27.
539. Yoshira M., Yasue H., Okumura L. Different secretion patterns of atrial natriuretic polypeptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure // *Circulation*. — 1993. — Vol. 87. — P. 464-469.
540. Yu C. M., Sanderson J. E., Shum I. O. L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure // *European Heart J.* — 1996. — Vol. 17. — P. 1694-1702.
541. Yu. C. M., Sanderson J. E. Right and left ventricular diastolic function in patients with and without heart failure: effect of age, sex, heart rate, and respiration on Doppler — derived measurements // *Amer. Heart J.* — 1997. — Vol. 134. — P. 426-434.

542. Yu. C. M., Sanderson J. E., Chan S. et al. Right ventricular diastolic dysfunction in heart failure // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93, №8. — P. 1509-1514.
543. Yuasa F., Sumimomo T., Takeuchi M. et al. Effects of left ventricular diastolic dysfunction on exercise capacity three to six weeks after acute myocardial infarction in men // *Ibid.* — 1995. — Vol. 75. — P. 14-17.
544. Yusuf S., Teo K. Inotropic agent's increase mortality in patients with congestive heart failure // *Circulation* 1990. — Vol. 82, Supp 111:111. — P. 673.
545. Zannad F. Aldosterone and heart failure // *Eur. Heart J.* — 1995. — Vol. 16. — P. 98-102.
546. Zannad F. Angiotensin — converting enzyme inhibitor and spironolactone combination therapy // *Amer. J. Cardiology*. — 1993. — Vol. 71. — P. 34-39.
547. Zannad F. Brainson S. Juilliere Y. et al Incidence clinical and etiologic features and outcomes of advanced chronic heart failure the EPICAL Study // *J. Amer. Coll. Cardiology*. — 1999. — Vol. 33. — P. 734-742.
548. Zarins C. K., Zatina M. A., Giddens D. P. Shear stress regulation of artery lumen diameters experimental atherogenesis // *J.Vask. Surg.* — 1987. — №5. — P. 413-420.
549. Zeiher A. M., Drexler H., Wollshlager H., Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis // *Circulation*. — 1991. — №83. — P. 391 — 401.
550. Zile M. R., Gaash W. N. Mechanical loads and the isovolumic and filling indices of left ventricular relaxation // *Prog. Cardiovasc Dis.* — 1990. — Vol. 32. — P. 333-346.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕЦЕНЗИИ	3
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ВСТУПЛЕНИЕ	8
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ МИОКАРДА	11
1.1. Роль нарушений внутрисердечной гемодинамики в формировании сердечной недостаточности у больных некоронарогенными заболеваниями миокарда	11
1.1.1. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных с нарушениями функции щитовидной железы	11
1.1.2. Структурно-функциональные изменения сердца у больных с хронической алкогольной интоксикацией	20
1.1.3. Структурно-функциональные изменения сердца у больных острым миокардитом	24
1.2. Роль нарушений внутрисердечной гемодинамики в формировании сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца	27
1.2.1. Роль раннего и позднего ремоделирования левого желудочка сердца в формировании сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом	27
1.3. Сердечная недостаточность при хронических формах ишемической болезни сердца	31
1.3.1. Структурно-функциональные изменения сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью	31
1.3.2. Медикаментозная коррекция нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью	40
1.4. Роль нарушений вегетативной нервной системы в формировании сердечной недостаточности	44
1.5. Роль нарушений функционального состояния периферических артерий и микроциркуляции в формировании сердечной недостаточности	48
Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С НАЧАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА И ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	54

Глава 3. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРОНАРОГЕННОГО ГЕНЕЗА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ	61
Глава 4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ НЕКОРОНАРОГЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МИОКАРДА	70
4.1. Структурно-функциональные изменения левого желудочка сердца у больных острым миокардитом и миокардиофиброзом	70
4.2. Структурно-функциональные изменения сердца у больных гипотиреозом	75
4.2.1. Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом	76
4.2.2. Взаимодействие желудочков сердца и зависимость показателей их систолической и диастолической функции у больных с гипофункцией щитовидной железы. Математическая модель внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом с начальной сердечной недостаточностью	80
4.3. Структурно-функциональные изменения камер сердца у больных с хронической алкогольной интоксикацией	87
4.3.1. Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической алкогольной интоксикацией	87
4.3.2. Взаимодействие желудочков сердца и зависимость показателей их систолической и диастолической функции у больных с хронической алкогольной интоксикацией. Математическая модель внутрисердечной гемодинамики у больных алкоголизмом с начальной сердечной недостаточностью	91
Глава 5. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	97
5.1. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных хроническими формами ишемической болезни сердца	97
5.2. Критерии диагностики начальной систолической дисфункции левого и правого желудочков сердца	106
5.3. Взаимодействия желудочков сердца и зависимость показателей их систолической и диастолической функций у больных с начальной сердечной недостаточностью коронарогенного генеза. Факторы, влияющие на функциональное состояние камер сердца	108
5.4. Математическая модель внутрисердечной гемодинамики на основе дисперсионного и регрессионного анализа у больных начальной сердечной недостаточностью	114

**Глава 6. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ
ИНФАРКТ МИОКАРДА С ЗУБЦОМ Q117**

**6.1. Изменения внутрисердечной гемодинамики в раннем периоде
инфаркта миокарда117**

**6.2. Критерии диагностики степени выраженности нарушений
систолической функции левого желудочка у больных инфарктом миокарда
с зубцом Q и прогнозирование синдрома прогрессирующей дилатации
в постинфарктном периоде125**

**Глава 7. АНАЛИЗ КАЧЕСТВА МОДЕЛЕЙ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ
ГЕМОДИНАМИКИ И ИХ СОПОСТАВЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ
С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА ...130**

**7.1. Анализ структуры связей и информативности модели
внутрисердечной гемодинамики у больных ишемической
болезнью сердца с начальной сердечной недостаточностью131**

**7.2. Анализ структуры связей и информативности модели
внутрисердечной гемодинамики у больных гипотиреозом134**

**7.3. Анализ структуры связей и информативности модели
внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической алкогольной
интоксикацией136**

**7.4. Факторы, влияющие на формирование коронарогенной
и некоронарогенной сердечной недостаточности на начальных этапах.
Сопоставительный анализ моделей внутрисердечной
гемодинамики у больных с начальной сердечной недостаточностью
различного генеза139**

**Глава 8. СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
С НАЧАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ145**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ155

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ158

Научно-медицинское издание

Бойчак М.П.

**Механизмы формирования сердечной недостаточности.
Анализ моделей внутрисердечной гемодинамики.**

Ответственный редактор
Месяц И.Ю.

Подписано в печать 27.11.03. Формат 60×84/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 13 п.л.
Гарнитура Newton C. Тираж 500 экз.
Заказ № 507
Издательство “Футари-Принт”.
Киев, ул. Нововокзальная, 8.

Выбор №1 среди антиаритмиков

Б-83.430
12

КОРДАРОН®

Оригинальный Амиодарон

Кордарон® высокоэффективен и безопасен в лечении и профилактике суправентрикулярных и желудочковых аритмий, независимо от причины, вызвавшей аритмию, и наличия сопутствующей патологии.

СЕРДЦЕ БЬЕТСЯ РИТМИЧНО



Представительство в Украине:
01032 Киев, бульвар Шевченко, 60.
Тел.: (044) 216-04-29, 216-04-75.
Факс: (044) 216-91-13
www.sanofi-synthelabo.fr



sanofi~synthelabo

