

На правах рукописи

Коростелева Евгения Валерьевна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ
К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ПОРАЖЕНИЯ КРОНАРНЫХ
АРТЕРИЙ**

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Яхонтов Давыд Александрович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Мироненко Светлана Павловна**

(Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина, отдел учебно-методического и информационного сопровождения, преподаватель группы дополнительного профессионального и послевузовского образования, г. Новосибирск)

доктор медицинских наук, профессор **Гарганеева Алла Александровна**

(Научно-исследовательский институт кардиологии, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, г. Томск)

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2015 в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 206.062.02 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://ngmu.ru/dissertation/373>)

Автореферат разослан «___» _____ 2015 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания играют решающую роль в эволюции общей смертности во всем мире (Зволинская Е. Ю., 2010). Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России занимает около 60 % в структуре общей смертности и в 80 % обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС) (Оганов Р. Г., 2011). Стабильная стенокардия является наиболее распространенной формой ИБС (Шальнова С. А., 2013). В Российской Федерации почти 10 млн трудоспособного населения страдают ИБС и более чем у трети из них диагностирована стабильная стенокардия (Кобалава Ж. Д., 2013; Комаров А. А., 2012; Шальнова С. А., 2011).

Тем не менее, в популяции пациентов со стабильной ИБС индивидуальный прогноз может сильно варьировать в зависимости от клинических, функциональных и анатомических характеристик, а оценка прогноза является важной частью программ ведения пациентов со стабильной ИБС (Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC, 2013). Прогноз больных стабильной стенокардией в основном определяют два фактора: тяжесть коронарного атеросклероза и наличие перенесенного инфаркта миокарда (Шевченко О. П., 2005).

Недавно было показано, что важным предиктором смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях является уровень мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) (Omeland T., 2008; Бондарь И. А., 2011). Высокий уровень Nt-proBNP свидетельствует о неблагоприятном прогнозе у больных ИБС стабильного течения и в том числе при сохраненной сократительной функции левого желудочка (Барбараш О.Л., 2012; Di Somma S., 2008). Концентрация натрийуретических пептидов у больных ишемической болезнью сердца коррелирует с количеством стенозированных сосудов (Ndrepera G., 2005; Sahinarslan A., 2005). Имеются также сведения о повышении уровня мозгового натрийуретического пептида у больных артериальной гипертензией (Агеев Ф. Т., 2009; Rosello-Lietì E., 2012; Суровцева М. В., 2012). Однако исследований, посвященных изучению значимости Nt-proBNP у больных стабильной ишемической болезнью сердца при различной тяжести

поражения коронарных артерий и наличия в анамнезе инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства, не проводилось.

Учитывая недостаточный контроль факторов риска не только в первичной, но и во вторичной профилактике, вопросы адекватного лечения и приверженности к терапии остаются актуальными (Недогода С. В., 2009). Существует множество факторов, влияющих на приверженность к лечению, однако приверженность к терапии у пациентов в зависимости от характера поражения коронарных артерий ранее не изучалась. В связи с вышеизложенным представляется актуальным проведение исследования, которое комплексно характеризует клиническую картину, факторы риска, содержание Nt-proBNP и приверженность к лечению в зависимости от характера поражения коронарных артерий и предшествовавшего чрескожного вмешательства на коронарных артериях или перенесенного инфаркта миокарда.

Цель исследования. Изучить особенности клинической картины, факторов риска и приверженности к медикаментозной терапии у больных стабильной стенокардией с различным характером поражения коронарных артерий и наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства.

Задачи исследования

1. Определить особенности клинической картины и факторов риска у больных стабильной стенокардией с различным характером поражения коронарных артерий и наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства.

2. Сопоставить выраженность и преимущественную локализацию атеросклеротического поражения коронарных артерий по результатам селективной коронарографии у больных стабильной стенокардией с различным характером поражения коронарных артерий и наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства.

3. Оценить ассоциации характера и локализации атеросклеротического поражения коронарных артерий с содержанием N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных стабильной стенокардией и

наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства.

4. Изучить приверженность к медикаментозному лечению у больных стабильной стенокардией на амбулаторном этапе и сопоставить ее с характером поражения коронарных артерий и наличием в анамнезе инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства

Научная новизна. Обнаружено, что больные стабильной стенокардией с различным характером поражения коронарных артерий и наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или чрескожного коронарного вмешательства имели отличия по ряду кардиоваскулярных факторов риска, в частности по статусу и стажу курения, а также по количеству употребляемого алкоголя.

Впервые показано, что у больных стабильной стенокардией с различным характером поражения коронарных артерий и наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства имеются достоверные отличия по типам дислипидемии по Фредриксону.

Впервые показано, что больные с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий без ИМ в анамнезе и больные с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий и перенесенным в прошлом инфарктом миокарда имели сопоставимую частоту желудочковых нарушений ритма, в том числе высоких градаций.

Впервые установлено, что концентрация N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида взаимосвязана с количеством пораженных коронарных артерий и степенью их стеноза лишь у больных с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий; а с размерами левых отделов сердца и фракцией выброса левого желудочка – у больных, перенесших инфаркт миокарда. Выявлены прямые корреляционные взаимосвязи уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида с частотой желудочковых нарушений ритма.

Показано, что приверженность к многокомпонентной терапии, направленной на улучшение прогноза при ишемической болезни сердца

(ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, дезагреганты, статины), оказалась наибольшей у больных стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (68,2 %), и достоверно превышала таковую у больных, перенесших инфаркт миокарда (30,8 %), и у больных с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий (22,2 %).

Практическая значимость. Данные о более продолжительном стаже курения и злоупотреблении алкоголем у больных стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, перенесших инфаркт миокарда, целесообразно использовать для более убедительной мотивации пациентов при коррекции факторов риска с целью профилактики возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Обоснована необходимость проведения холтеровского мониторирования ЭКГ у больных стабильной стенокардией независимо от характера поражения коронарных артерий и наличия в анамнезе ИМ, учитывая сопоставимую частоту желудочковых нарушений ритма, в том числе высоких градаций.

Показана целесообразность определения содержания N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных стабильной стенокардией с наличием инфаркта миокарда в анамнезе для оценки тяжести поражения миокарда, а у больных, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, для оценки тяжести поражения коронарных артерий.

Низкая приверженность к комплексному приему препаратов, влияющих на прогноз при ишемической болезни сердца (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, дезагреганты, статины), свидетельствует о необходимости усиления информационной работы среди пациентов. Особенно актуально проведение бесед о значимости приема статинов, поскольку комплаенс в отношении данных препаратов оказался наиболее низким у больных всех трех групп.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность курения достоверно выше среди больных стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами

коронарных артерий, а стаж курения и среднее количество употребляемого алкоголя (до перенесенного инфаркта миокарда) – у больных с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий и наличием в анамнезе инфаркта миокарда. Дислипидемия IIa типа достоверно чаще встречалась у больных стабильной стенокардией, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, а дислипидемия IIb типа – у больных с гемодинамически незначимыми стенозами и у больных с гемодинамически значимыми стенозами, перенесшими инфаркт миокарда.

2. Частота желудочковых нарушений ритма была одинакова у больных с гемодинамически незначимыми стенозами и у больных с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий и инфарктом миокарда в анамнезе и превышала данный показатель у больных, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству.

3. У больных стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий и наличием в анамнезе инфаркта миокарда имеется большее количество пораженных коронарных артерий без достоверных различий в локализации поражения.

4. Уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных стабильной стенокардией достоверно выше при наличии ИМ в анамнезе и связан с размерами левого предсердия, левого желудочка, фракцией выброса левого желудочка, индексом массы миокарда левого желудочка, количеством стенозированных коронарных артерий, а у больных стабильной стенокардией, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, он коррелирует со степенью стеноза коронарных артерий, количеством пораженных сосудов и вовлеченностью в процесс ствола левой коронарной артерии.

5. Приверженность к лечению у больных стабильной стенокардией, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, выше, чем у больных с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий, а также чем у больных с наличием в анамнезе инфаркта миокарда.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2009);

на III Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2011); на X Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний» (Москва, 2011); на V Российской (итоговой) конференции студентов и молодых ученых «Авиценна-2014» (Новосибирск, 2014); на X Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний» (Москва, 2014); на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск, 2014).

Внедрение. Результаты исследования внедрены в практику Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера, в работу кардиологических отделений Городской больницы № 4 г. Сочи.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций основных результатов материалов диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 30 таблиц и 4 рисунков. Указатель литературы представлен 175 источниками, из которых 85 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора. Обзор литературы, сбор материала, анализ и интерпретация клинико-лабораторных данных, статистическая обработка результатов выполнены лично автором.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 56 от 17 сентября 2013 г.) и выполнялось на базе Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера. Все пациенты дали согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993г.). Дизайн исследования – наблюдательное

описательное исследование в трех параллельных группах – представлен на рисунке 1.

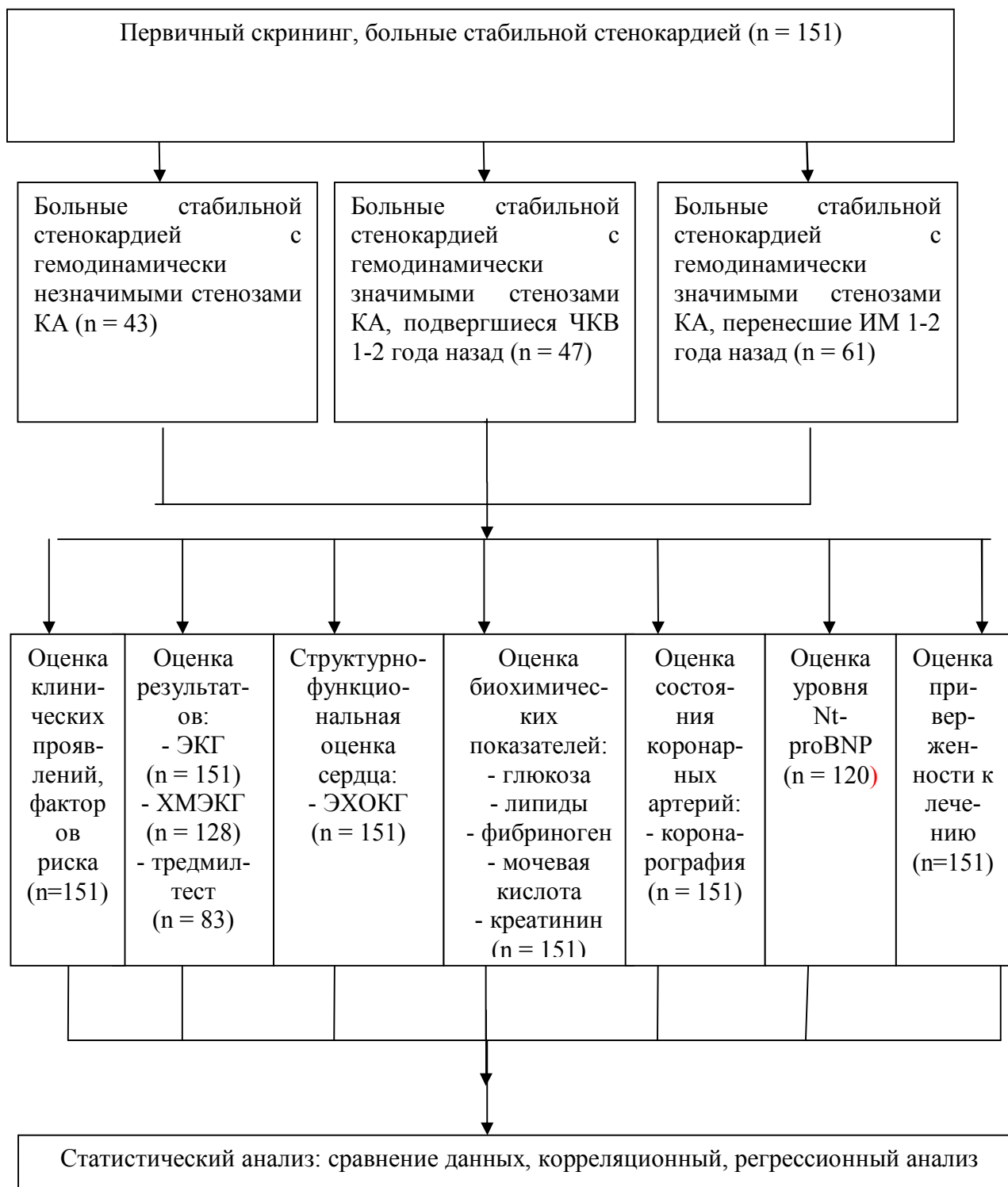


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Были обследованы мужчины (n = 151) в возрасте 34–75 (средний возраст

54,8 ± 0,7) лет. Больные были разделены на три группы в зависимости от тяжести поражения коронарных артерий и перенесенного в анамнезе инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства: 1-я группа – 43 пациента со стабильной стенокардией давностью от 1 до 10 лет, у которых при проведении коронароангиографии выявлены гемодинамически незначимые стенозы КА; 2-я группа – 47 пациентов со стабильной стенокардией, подвергшиеся ЧКВ от 1 до 2 лет назад в связи с наличием гемодинамически значимого (> 70 %) стеноза коронарных артерий; 3-я группа – 61 пациент со стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий и перенесенным инфарктом миокарда давностью от 1 до 2 лет (таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных

Показатель	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Возраст, лет	55,8 ± 1,5	53,7 ± 1,3	55,0 ± 1,1	н.д.
Длительность ИБС, лет	2,9 ± 0,4	3,2 ± 0,4	3,2 ± 0,4	н.д.
Стенокардия напряжения ФК I	15 (34,9 %)	9 (19,1 %)	7 (11,5 %)	p ₁₋₃ = 0,005
Стенокардия напряжения ФК II	24 (55,8 %)	31 (66,0 %)	38 (62,3 %)	н.д.
Стенокардия напряжения ФК III	4 (9,3 %)	7 (14,9 %)	16 (26,2 %)	p ₁₋₃ = 0,03
АГ 1 степени	3 (7,0 %)	6 (12,8%)	7 (11,5 %)	н.д.
АГ 2 степени	18 (41,9 %)	17 (36,2%)	21 (34,4 %)	н. д.
АГ 3 степени	22 (51,1 %)	24 (51,0%)	33 (54,1 %)	н.д.
Давность АГ, лет	10,4 ± 1,2	7,3 ± 1,0	9,2 ± 1,0	p ₁₋₂ = 0,036
Офисное САД, мм рт. ст.	150,0 ± 2,7	142,4 ± 2,6	145,9 ± 2,6	p ₁₋₂ = 0,046
Офисное ДАД, мм рт. ст.	91,0 ± 1,7	89,2 ± 1,6	93,2 ± 1,4	н.д.
ОТ, см	98,3 ± 1,2	99,6 ± 1,3	99,1 ± 1,3	н.д.
ИМТ, г/м ²	28,8 ± 0,7	28,0 ± 0,5	28,4 ± 0,6	н.д.
Примечание. н.д. – статистически недостоверно				

Критерии исключения: сахарный диабет, острый коронарный синдром давностью < 3 месяцев, давностью < 1 года, хроническая аневризма левого желудочка, постоянная форма фибрилляции и трепетания предсердий, АВ-блокада 2-3 степени, ХСН>II ФК NYHA, онкологические заболевания, декомпенсированные заболевания щитовидной железы, болезни крови,

бронхиальная астма, ХОБЛ средней и тяжелой степени, дыхательная недостаточность II-III степени, хроническая болезнь почек С3б-С5 стадии, ожирение с ИМТ > 40 и ОТ > 120 см, туберкулез и другие хронические заболевания в стадии обострения, наркомания.

Средний возраст пациентов трех групп достоверно не отличался. В 1-й группе достоверно чаще встречался I ФК, а в 3-й – III ФК стенокардии. У всех больных была 3 стадия гипертонической болезни, при офисном измерении наиболее часто диагностировалась 2 и 3 степень АГ на фоне проводившегося амбулаторного лечения по месту жительства (см. таблицу 1).

Различий по сопутствующей патологии в группах не выявлено за исключением патологии периферического артериального русла. Только у 9 (14,8%) пациентов 3-й группы обнаружены симптомы перемежающейся хромоты ($p_{1-3} = 0,01$; $p_{2-3} = 0,007$).

Методы исследования. Оценивались статус курения, уровень физической активности, количество употребляемого алкоголя на основе Руководства по мониторингованию поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (Мониторирование поведенческих факторов риска, 2004). Всем больным проводилось общеклиническое обследование.

Холтеровское мониторирование ЭКГ – 24-часовая запись ЭКГ проводилась на аппарате фирмы «Siemens». Нагрузочное тестирование на тредмиле «Megacart» фирмы SIEMENS с компьютерной приставкой для проведения и обработки полученных данных. Эхокардиография на аппарате фирмы «Acuson Aspen» (США) в М-импульсном по общепринятой методике с использованием датчика с частотой 3,5 МГц из парастернального и апикального доступов. Селективная коронарография осуществлялась на ангиографическом комплексе фирмы PHILIPS – «Integris BH 3000» по стандартной методике Judkins или Amplatz с использованием чрекожного феморального доступа.

Специальными методами исследования определяли уровень Nt-proBNP с использованием набора реагентов «NtproBNP-ИФА-Бест» твердофазным одностадийным «sandwich»-вариантом иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием лицензионного пакета программ SPSS (11,5 версия) и «Microsoft Office Excel» в вычислительном центре НИИ терапии СО РАМН. Объем выборки определяли с помощью номограммы Альтмана, мощность исследуемой выборки составила 80 % при стандартном отклонении 0,5. Результаты исследований для количественных признаков представлены в виде значений средних арифметических и их ошибок ($M \pm m$) при параметрическом распределении признака, при распределении, отличающемся от нормального – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й квартиль; 75-й квартиль). Для проверки гипотезы о нормальности распределения переменных применялся критерий Колмогорова – Смирнова. Для проверки значимости различий между группами для количественных признаков применялся дисперсионный анализ (анализ более двух групп, тест Бонферрони) в случае нормального распределения переменных, а при отсутствии нормального распределения – непараметрические критерии Крускала – Уоллеса (сравнение более двух независимых групп) с применением множественного сравнения – критерия Данна; для качественных показателей использовался критерий хи-квадрат. Корреляционный анализ был проведен с помощью определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Корреляция считалась слабой при $r = 0,2-0,5$, средней силы при $r = 0,5-0,7$, высокой силы при $r = 0,7-0,9$. Для прогнозирования уровня зависимых переменных использовался метод множественной линейной регрессии. При построении моделей использовался метод пошагового включения предикторов с оценкой коэффициента детерминации (R^2). Была проведена проверка предикторов, вошедших в уравнения регрессии, на автокорреляцию по критерию Дарбина – Уотсона и на мультиколлинеарность. Критический уровень статистической значимости (p) для отвержения нулевой гипотезы принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка факторов риска обнаружила достоверные различия по статусу и стажу курения, а также по количеству употребляемого алкоголя. Курящих лиц в 1-й группе было 30,2 %, в то время как во 2-й – 55,3 %, а в 3-й – 54,1 % ($p_{1-2} = 0,02$, $p_{1-3} = 0,02$). Среднее количество употребляемого алкоголя в сутки до

события (вмешательства) у обследованных пациентов составило в 1-й группе – 9,0 мл ± 0,8 мл, во 2-й – 10,7 мл ± 1,5 мл и в 3-й группе – 13,9 мл ± 1,1 мл в пересчете на этанол ($p_{1-3} = 0,007$; $p_{2-3} = 0,013$). Большинство больных были физически неактивны или имели низкий уровень физической активности. Средние значения ИМТ и ОТ оказались сопоставимы во всех 3-х группах обследованных, также как и частота встречаемости ожирения (таблица 2). Частота метаболического синдрома составила 58,1 % – в 1-й, 59,6 % – во 2-й и 62,3 % – в 3-й группе.

Таблица 2 – Факторы риска

Фактор риска		1-я группа, n = 43	2-я группа, n = 47	3-я группа, n = 61	P
Возраст ≥ 55 лет		22 (51,2 %)	16 (34,1 %)	28 (45,9 %)	н.д.
Частота курения		13 (30,2 %)	26 (55,3 %)	33 (54,1 %)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,02$
Стаж курения		28,8 ± 1,8	25,3 ± 1,5	31,7 ± 1,5	$p_{2-3} = 0,003$
Среднее количество алкоголя, употребляемое за сутки, г		9,0 ± 0,8	10,7 ± 1,5	13,9 ± 1,1	$p_{1-3} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,013$
Дислипидемии по Фредриксону	тип IIa	14 (32,6 %)	29 (61,7 %)	25 (40,9 %)	$p_{1-2} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,035$
	тип IIb	22 (51,2 %)	12 (25,5 %)	28 (45,9 %)	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,03$
	тип IV	4 (9,3 %)	3 (6,4 %)	5 (8,2 %)	н.д.
Нарушение толерантности к глюкозе		1 (2,3 %)	4 (8,5 %)	7 (11,5 %)	н.д.
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)		17 (39,5 %)	14 (29,8 %)	21 (34,4 %)	н.д.
Абдоминальное ожирение (ОТ > 94 см)		31 (72,1 %)	34 (72,3 %)	40 (65,6 %)	н.д.
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний		9 (20,9 %)	11 (23,4 %)	12 (19,7 %)	н.д.
Примечание. н.д. – статистически недостоверно					

Статистически достоверных отличий между группами по уровню фибриногена, мочевой кислоты, креатинина, расчетной скорости клубочковой

фильтрации, глюкозы, липидов не было выявлено. Во всех трех группах встречались дислипидемии по Фредриксону IIa, IIb и IV типов, кроме того, во 2-й группе частота дислипидемии IIa типа была достоверно выше, а частота дислипидемии IIb типа – достоверно ниже, чем в 1-й и 3-й группах (см. таблицу 2).

По данным ХМЭКГ, наджелудочковая экстрасистолия встречалась у 30 (78,9 %) больных 1-й группы, у 29 (70,7 %) больных 2-й группы и у 44 (89,8 %) больных 3-й группы ($p_{2-3} = 0,02$). Желудочковая экстрасистолия регистрировалась у 32 (84,2 %), 16 (39,0 %) и 41 (83,7 %) больных 1-й, 2-й и 3-й группы ($p_{1-2} = 0,0001$; $p_{2-3} = 0,00003$) соответственно, при этом в 1-й (13,2 %) и 3-й (14,3 %) группах достоверно чаще регистрировались жизнеопасные нарушения ритма в виде неустойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии ($p_{1-2} = 0,018$, $p_{2-3} = 0,013$).

Снижение показателей сократимости миокарда ЛЖ не было выявлено в 1-й и 2-й группах больных, а в 3-й группе пациентов снижение ФВ ЛЖ в пределах 35–49 % обнаружено у 5 (8,2 %) обследованных. Средние значения величины ФВ ЛЖ, по данным ЭХОКГ, составили $64,9 \% \pm 0,9 \%$ в 1-й, $65,4 \% \pm 0,8 \%$ – во 2-й, $60,5 \% \pm 1,2 \%$ – в 3-й группе пациентов ($p_{1-3} = 0,003$, $p_{2-3} = 0,001$). Средние значения ИММЛЖ составили $135,1 \text{ г/м}^2 \pm 6,2 \text{ г/м}^2$ в 1-й группе, $128,1 \text{ г/м}^2 \pm 3,9 \text{ г/м}^2$ во 2-й и $143,4 \text{ г/м}^2 \pm 4,7 \text{ г/м}^2$ – в 3-й ($p_{2-3} = 0,02$) и соответствовали критериям гипертрофии миокарда ЛЖ. При сопоставлении размеров ЛП и ЛЖ не было выявлено существенного различия между группами (таблица 3).

Средняя величина стеноза коронарных артерий составила $36,8 \% \pm 1,6 \%$, $78,1 \% \pm 2,0 \%$ и $73,4 \% \pm 1,9 \%$ в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p_{1-2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2-3} > 0,05$). Число пораженных КА оказалось достоверно выше у больных, перенесших ИМ – $2,5 \pm 0,1$, в то время как у больных 1-й группы оно составило $1,7 \pm 0,1$, а у больных 2-й группы – $2,0 \pm 0,1$ ($p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2-3} < 0,0001$, $p_{1-2} > 0,05$). Однососудистое поражение достоверно реже встречалось у пациентов 3-й группы – 11,5 % больных по сравнению с 1-й – 44,2 % и 2-й – 31,9 % ($p_{1-3} = 0,0003$, $p_{2-3} = 0,01$), в то время как 3-х сосудистое поражение у больных 3-й группы регистрировалось достоверно чаще (рисунок 2).

Таблица 3 – Показатели ультразвукового исследования сердца

Показатель	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Левое предсердие, см	4,1 ± 0,1	3,9 ± 0,1	4,1 ± 0,1	н.д.
КСР левого желудочка, см	3,3 ± 0,1	3,3 ± 0,1	3,5 ± 0,1	н.д.
КДР левого желудочка, см	5,1 ± 0,1	5,1 ± 0,1	5,3 ± 0,1	н.д.
Фракция выброса ЛЖ, %	64,9 ± 0,9	65,4 ± 0,8	60,5 ± 1,2	p ₁₋₃ = 0,003 p ₂₋₃ = 0,001
ИММЛЖ, г/м ²	135,1 ± 6,2	128,1 ± 3,9	143,4 ± 4,7	p ₂₋₃ = 0,02
Частота больных с ГЛЖ	19 (44,2 %)	21 (44,7 %)	38 (62,3 %)	н.д.
Частота больных с нарушением диастолической функции ЛЖ	41 (95,3 %)	43 (91,5 %)	58 (95,1 %)	н.д.
Примечание. н.д. – статистически недостоверно				

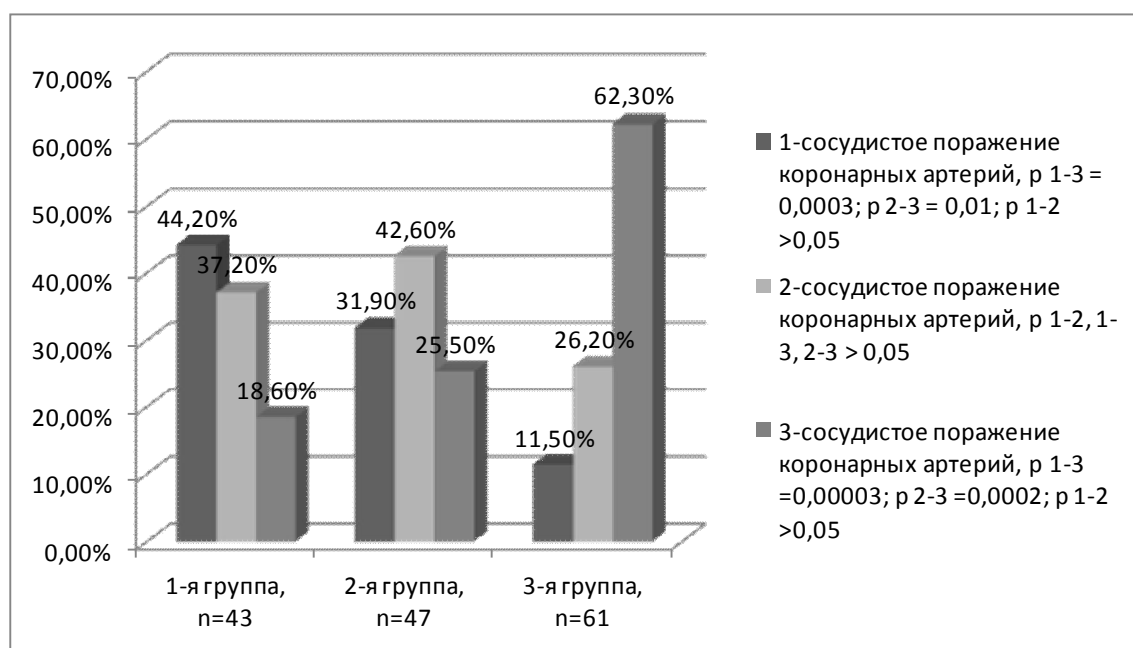


Рисунок 2 – Распределение больных по числу пораженных коронарных сосудов

Значимых различий в локализации поражения коронарных артерий обнаружено не было (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительная локализация поражения коронарных артерий

Локализация поражения коронарных артерий	1-я группа, n = 43	2-я группа, n = 47	3-я группа, n = 61	P
Ствол левой коронарной артерии	4 (9,3 %)	2 (4,3 %)	9 (14,8 %)	н.д.
Монопоражение проксимального отдела ПНА	3 (7,0 %)	7 (14,9 %)	6 (9,8 %)	н.д.
Сочетание проксимального стенозирования ПНА со стенозом правой коронарной артерии	3 (7,0 %)	2 (4,3 %)	6 (9,8 %)	н.д.
Сочетание проксимального стенозирования ПНА со стенозом огибающей артерии	1 (2,3 %)	2 (4,3 %)	2 (3,3 %)	н.д.
Примечание. н.д. – статистически недостоверно				

Показатель Nt-proBNP составил 0,15 (0,05; 0,43) нг/мл, 0,13 (0,05; 0,19) нг/мл и 0,33 (0,18; 0,65) нг/мл в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p_{1-3} = 0,004$, $p_{2-3} < 0,001$). Также в 3-й группе было больше больных с повышенным значением Nt-proBNP $> 0,2$ нг/мл (38 человек – 73,1 %) в сравнении с 1-й (10 человек – 32,3 %) и 2-й (6 человек – 16,2 %) ($p_{1-3} = 0,0005$, $p_{2-3} = 0,000001$). У больных 3-й группы обнаружена достоверная корреляция средней силы Nt-proBNP с размерами ЛП ($r = 0,280$, $p = 0,049$) и ЛЖ: КДР ($r = 0,601$, $p < 0,001$), КСР ($r = 0,505$, $p < 0,001$). Достоверные корреляции уровня NT-proBNP с ИММЛЖ выявлены в 1-й ($r = 0,637$, $p < 0,001$) и 3-й ($r = 0,623$, $p < 0,001$) группах, что согласуется с данными P. Hildebrandt (2004). Отрицательная связь средней силы обнаружена между ФВ ЛЖ и уровнем NT-proBNP в 3-й группе ($r = -0,323$, $p = 0,02$). Выявлена достоверная связь средней силы между уровнем NT-proBNP и средней величиной стеноза КА во 2-й группе ($r = 0,649$, $p = 0,016$), а в 3-й группе обнаружена прямая корреляция слабой силы с количеством стенозированных коронарных артерий ($r = 0,461$, $p = 0,001$). Обнаружены прямые корреляционные взаимосвязи слабой силы между уровнем Nt-proBNP и количеством желудочковых экстрасистол по данным ХМ ЭКГ в 1-й ($r = 0,426$, $p = 0,03$) и в 3-й ($r = 0,385$, $p = 0,013$) группах. Пошаговый линейный регрессионный анализ выявил зависимость Nt-proBNP от величины стеноза КА, количества пораженных КА и поражения ствола левой

коронарной артерии, но лишь среди больных, подвергшихся ЧКВ, а среди больных, перенесших ИМ – от количества стенозированных КА (таблица 5), что не полностью согласуется с данными, полученными А. Sahinarslan (2005), свидетельствующими об увеличении концентрации Nt-proBNP пропорционально числу пораженных коронарных сосудов у больных ИБС.

Таблица 5 – Пошаговый линейный регрессионный анализ зависимости уровня NT-proBNP от других факторов

Показатель	1 группа (n = 31)		2 группа (n = 37)		3 группа (n = 52)	
	B (SE)	P	B (SE)	P	B (SE)	P
Возраст	—	—	0,031 (0,003)	=0,001	—	—
ИМТ	—	—	0,181 (0,010)	<0,0001	—	—
КСР	—	—	-0,600 (0,112)	=0,006	—	—
Средняя величина стеноза КА	—	—	0,020 (0,002)	=0,001	—	—
Наличие стеноза ствола левой коронарной артерии	—	—	1,127 (0,114)	=0,001	—	—
Наличие ГЛЖ	0,439 (0,192)	0,041	1,659 (0,087)	<0,0001	—	—
ФК стенокардии	0,510 (0,188)	0,019	—	—	—	—
Количество пораженных артерий	—	—	0,187 (0,036)	=0,006	—	—
Const.	-1,134 (0,403)	0,016	-10,777 (0,783)	<0,0001	—	—
Примечание: В – коэффициент Beta; Std.err – стандартная ошибка Beta; «-» – значения недостоверны						

Поскольку предложенная выше модель оказалась незначимой для 3-й группы, нами была использована модель, представленная в таблице 6. Коэффициент детерминации $R^2 = 4,478$; значимость модели $p < 0,001$.

Таблица 6 – Пошаговый линейный регрессионный анализ зависимости уровня Nt-proBNP от других факторов в 3-й группе

Показатель	3-я группа (n = 52)	
	B (SE)	P
Возраст	0,024 (0,008)	0,003
Количество пораженных коронарных артерий	0,267 (0,099)	0,009
Const.	-0,869 (0,447)	0,058
Примечания: B – коэффициент Beta; Std.err – стандартная ошибка Beta.		

Наличие осложнений ИБС оказало влияние на приверженность к назначенной терапии. Наиболее приверженными оказались лица, перенесшие реваскуляризацию миокарда. Приверженность при приеме дезагрегантов составила 73,2 % в 1-й группе, 97,8 % – во 2-й и 76,3 % – в 3-й ($p_{1-2} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,002$). Приверженность к приему статинов оказалась сопоставимой и составила 40,6 %; 61,4 % и 48,3 % в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Приверженность по приему ИАПФ составила 44,8 %; 76,5 % и 56,1 % соответственно ($p_{1-2} = 0,01$). Приверженность в отношении приема бета-адреноблокаторов составила 91,2 %; 95,1 % и 86,0 % ($p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$) в 1-й, 2-й и 3-й группах. Приверженность к комплексному приему средств, улучшающих прогноз при ИБС (бета-адреноблокаторы, ИАПФ, дезагреганты, статины), в течение года оказалась выше во 2-й группе – 68,2 %, в то время как в 1-й составила 22,2 %, а в 3-й – 30,8 % ($p_{1-2} = 0,006$, $p_{2-3} = 0,006$). Скорее всего, наибольшее количество лекарственных средств, принимаемых больными 2-й группы и улучшающих прогноз, связано с устоявшимся психологическим осознанием необходимости приема препаратов после проведения инвазивных вмешательств.

ВЫВОДЫ

1. Среди больных стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий достоверно выше доля курящих (55,3 % во 2-й группе и 54,1 % в 3-й группе) по сравнению с больными с гемодинамически незначимыми стенозами (30,2 %); стаж курения у больных с перенесенным инфарктом миокарда превышал стаж курения у больных, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству. Больные

с перенесенным инфарктом миокарда до события употребляли наибольшее среднесуточное количество алкоголя по сравнению с больными других групп.

2. У больных стабильной стенокардией, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, достоверно чаще диагностировался IIa тип дислипидемии по Фредриксону (61,7 %), а у больных с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий и больных с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, перенесших инфаркт миокарда – IIb тип (51,2 % и 45,9 % соответственно).

3. Желудочковые нарушения ритма, в том числе высоких градаций, выявлялись с одинаковой частотой у больных с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий (84,2 %) и у больных с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, перенесших инфаркт миокарда (83,7 %).

4. Больным стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, перенесшим инфаркт миокарда, свойственно многососудистое поражение коронарных артерий. Особенности локализации поражения не выявили достоверных различий между группами.

5. Более высокие значения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида свойственно больным стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, перенесшим инфаркт миокарда. При наличии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий и отсутствии в анамнезе инфаркта миокарда уровень Nt-proBNP взаимосвязан со степенью стеноза, количеством пораженных коронарных артерий и вовлеченностью в процесс ствола левой коронарной артерии; а при наличии в анамнезе инфаркта миокарда прямые достоверные корреляции обнаружены с размерами левого предсердия, левого желудочка, индексом массы миокарда левого желудочка и обратные с фракцией выброса левого желудочка.

6. Приверженность к одновременному приему препаратов, улучшающих прогноз при ишемической болезни сердца (ИАПФ, бета-адреноблокаторы, дезагреганты, статины) в течение года, оказалась выше у больных, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (68,2 %), чем у

больных с наличием в анамнезе инфаркта миокарда (30,8 %) и у больных со стабильной стенокардией с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий (22,2 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано использовать полученные данные о длительном стаже курения и злоупотреблении алкоголем у больных, перенесших инфаркт миокарда, для мотивации пациентов к коррекции данных факторов риска.

2. Проведение холтеровского мониторирования ЭКГ рекомендовано больным стабильной стенокардией независимо от степени выраженности коронарного атеросклероза и наличия перенесенного инфаркта миокарда с целью ранней диагностики желудочковых нарушений ритма.

3. Рекомендовано определять содержание N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных стабильной стенокардией с наличием в анамнезе инфаркта миокарда для оценки тяжести поражения миокарда, а у больных стабильной стенокардией, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, для оценки тяжести поражения коронарных артерий.

4. Рекомендовано повышать информационную работу среди пациентов в отношении необходимости выполнения рекомендаций по комплексному приему препаратов, влияющих на прогноз, при ишемической болезни сердца.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Яхонтов, Д. А. Стабильная стенокардия и артериальная гипертензия. Факторы риска, клинико-ангиографическая картина и уровень мозгового натрийуретического пептида / Д. А. Яхонтов, **Е. В. Коростелева** // **Врач-аспирант**. – 2013. – № 4.1 (59). – С. 248–255.

2. Яхонтов, Д. А. Поражение коронарных артерий, структурно-функциональное состояние миокарда и уровень мозгового натрийуретического пептида у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией / Д. А. Яхонтов, **Е. В. Коростелева** // **Сибирское медицинское обозрение**. – 2013. – № 5 (83). – С. 34–38.

3. **Коростелева, Е. В.** Факторы риска, ангиографическая картина и мозговой натрийуретический пептид при стабильной стенокардии

[Электронный ресурс] / **Е. В. Коростелева**, Д. А. Яхонтов // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал)**. – 2014. – № 3. – Режим доступа : http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1353

4. Яхонтов, Д. А. Особенности течения и приверженность лечению при различных вариантах стабильной стенокардии в сочетании с артериальной гипертензией у жителей г. Новосибирска / Д. А. Яхонтов, **Е. В. Коростелева** // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – № 4. – С. 13–18.

5. Яхонтов, Д. А. Факторы риска и клинико-гемодинамические показатели при различных вариантах течения стабильной стенокардии / Д. А. Яхонтов, **Е. В. Шевченко** // Кардиология: реалии и перспективы : материалы Российского национального конгресса кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2009. – Том 8 (6). Приложение 1. – С. 1045.

6. Яхонтов, Д. А. Уровень мозгового натрийуретического пептида и поражение коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца / Д. А. Яхонтов, **Е. В. Коростелева** // 3-й Евразийский конгресс кардиологов : сборник тезисов. – Москва, 2014. – С. 57.

7. Яхонтов, Д. А. Факторы риска, клинико-ангиографическая характеристика и уровень мозгового натрийуретического пептида при стабильной стенокардии / Д. А. Яхонтов, **Е. В. Коростелева** // Актуальные вопросы медицины : материалы III международной научно-практической конференции // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2014. – № 1 (41). Приложение № 1. – С. 70.

8. **Коростелева, Е. В.** Определение уровня мозгового натрийуретического пептида при стабильной стенокардии / **Е. В. Коростелева** // Авиценна-2014 : материалы 5-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2014. – С. 161-162.

9. Яхонтов, Д. А. Клинико-ангиографическая картина и содержание мозгового натрийуретического пептида при различных вариантах стабильной стенокардии / Д. А. Яхонтов, **Е. В. Коростелева** // Инновации и прогресс в

кардиологии : материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Казань. – 2014. – С. 540-541.

10. Яхонтов, Д. А. Клинические данные, гемодинамические показатели и факторы риска при различных вариантах течения стабильной стенокардии / Д. А. Яхонтов, **Е. В. Шевченко** // Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения болезней внутренних органов : сборник материалов 3-й городской научно-практической конференции врачей. – Новосибирск, 2009. – С. 111.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– индекс массы тела
КА	– коронарные артерии
КАГ	– коронарная ангиография
КДР	– конечный диастолический размер
КСР	– конечный систолический размер
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
ОТ	– окружность талии
ПНА	– передняя нисходящая артерия
САД	– систолическое артериальное давление
ФВ	– фракция выброса
ФК	– функциональный класс
ХМЭКГ	– холтеровское мониторирование ЭКГ
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЭХОКГ	– эхокардиография
Nt-proBNP	– N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида