

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ
ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

На правах рукописи

УДК 616.24 – 005.3

МАРИПОВ Абдирашит Маматсакович

**ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ПРАВОГО
ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА, ГИПОКСИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ
ВАЗОРЕАКТИВНОСТЬ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТОНИИ
(НА ПОЧВЕ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ) И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
12-НЕДЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АМЛОДИПИНА**

14.00.05 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек – 2003

Работа выполнена в Национальном центре кардиологии и терапии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики.

Научный руководитель: Академик НАН Кыргызской Республики и Российской АМН, профессор
Миррахимов Мирсаид Мирхамидович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Бримкулов Нурлан Нургазиевич
доктор медицинских наук, профессор
Алымкулов Добулбек Алымкулович

Ведущая организация: Казахский научно-исследовательский институт кардиологии и внутренней медицины, г. Алматы

Защита состоится "21" марта 2003 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 14.02.199 при Национальном центре кардиологии и терапии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики по адресу: 720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального центра кардиологии и терапии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики.

Автореферат разослан "21" апреля 2003 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник  **Романова Т.А.**

Список сокращений

A	-	максимальная скорость кровотока в фазе позднего диастолического наполнения
V3	-	время замедления раннего диастолического наполнения
ВИР	-	время изоволюмического расслабления
ГГС	-	гипоксическая газовая смесь
ГП	-	гипоксическая проба
ГПЖ	-	гипертрофия правого желудочка
ДФПЖ	-	диастолическая функция правого желудочка
E	-	максимальная скорость кровотока в фазе раннего диастолического наполнения
E/A	-	отношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения
E _i /A _i	-	отношение интегральных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения
ЖЕЛ	-	жизненная емкость легких
КГ	-	контрольная группа
ЛАДср.	-	среднее легочное артериальное давление
ЛГ	-	легочная гипертензия
МОС	-	минутный объем сердца
ОЛСС	-	общее легочное сосудистое сопротивление
ОФВ ₁	-	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПЗРПЖ	-	передне-задний размер правого желудочка
ПЖ	-	правый желудочек
СИ	-	сердечный индекс
ФВЛЖ	-	фракция выброса левого желудочка
ФВПЖ	-	фракция выброса правого желудочка
ФЖЕЛ	-	форсированная жизненная емкость легких
ХЛС	-	хроническое легочное сердце
ХОЗЛ	-	хронические обструктивные заболевания легких
ТСПЖ	-	толщина передней стенки правого желудочка
Ф	-	фон
Фа	-	вклад правого предсердия в наполнение правого желудочка
pCO ₂	-	парциальное напряжение углекислого газа в артериализованной капиллярной крови
pO ₂	-	парциальное напряжение кислорода в артериализованной капиллярной крови
SaO ₂	-	насыщение артериальной крови кислородом
%FS	-	степень укорочения волокон миокарда левого желудочка в систолу

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последние годы во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности от хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ) (Barnes, 1997). Согласно данным Американского Торакального Общества (1995), в США 6% мужчин и 3% женщин страдают ХОЗЛ, а среди лиц старше 55 лет этот показатель достигает 10%. Причем, только 25% случаев ХОЗЛ диагностируется своевременно (NHLBI/WHO, 1998). Болезни органов дыхания в Кыргызстане занимают 2-е место в структуре причин смертности (ВОЗ, 2000). Развитие легочной гипертонии (ЛГ) и формирование хронического легочного сердца (ХЛС) в подавляющем большинстве случаев определяют прогноз и выживаемость больных с ХОЗЛ, что обосновывает важность проблемы ранней диагностики поражений сердца и легочных сосудов (Cutania & Rounds S., 1990; Traver et al., 1979; Cooper et al., 1991). Установлено, что еще до нарушения сократительной функции миокарда развиваются изменения нормальной структуры наполнения сердца, а характер этих изменений может иметь диагностическое и определенное прогностическое значение (Чжао Шуфан и соавт., 1995; Oh et al., 1993., 1994; Oki et al., 1998). Диастолическая дисфункция определенным образом влияет и на тактику терапевтических вмешательств (Burstow et al., 1989; Brutsaert et al., 1993; Cohen et al., 1996). Однако это касается, в основном, левого желудочка (ЛЖ). Лишь единичные работы посвящены исследованию диастолической функции правого желудочка (ДФПЖ) сердца. В то же время при лечении больных ХОЗЛ и ЛГ профессиональное внимание врачей сконцентрировано на коррекции бронхиальной проходимости, а проблема дисфункции правого желудочка (ПЖ) не рассматривается как ведущая до этапа его декомпенсации. Поэтому и не существует стандартов лечения дисфункции ПЖ. Кроме того, показано, что в развитии и прогрессировании высокогорной ЛГ немаловажное значение имеет гипоксическая легочная сосудистая гиперреактивность (Aldashev, 1989, 1998; Mirakhimov & Winslow R., 1996, А.Ш.Сарыбаев, 2002).

Целесообразность же использования вазодилататоров при гипоксической ЛГ основывается на том, что одним из ключевых элементов в патогенезе ЛГ является вазоконстрикция (Rubin, 1987). В настоящее время синтезированы новые препараты группы антагонистов кальция с улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками (исрадин, амлодипин и др.), которые хорошо зарекомендовали себя при лечении первичной легочной гипертонии (ПЛГ). Однако имеются лишь единичные сообщения, в которых оценивался их эффект при гипоксической ЛГ на почве ХОЗЛ, и практически нет работ, изучавших возможность использования этих препаратов для коррекции диастолической дисфункции правого желудочка при ЛГ.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей функционального состояния правых отделов сердца, а так же гипоксической легочной вазореактивности у больных со вторичной ЛГ на почве ХОЗЛ и эффектов 12-недельного применения амлодипина (Пфайзер, США).

Для достижения целей исследования решались следующие задачи:

1. Изучить систолическую и диастолическую функции правого желудочка при ХОЗЛ, осложненном ЛГ и легочным сердцем (ЛС);
2. Исследовать особенности функционального состояния малого круга кровообращения (МКК) и реактивность сосудов легких в ответ на гипоксию у больных с ЛГ гипоксического генеза (на почве ХОЗЛ);
3. Оценить эффекты 12-недельного применения амлодипина на функциональное состояние правого желудочка, легочную гемодинамику и вазореактивность у данной категории больных;
4. Разработать методы прогнозирования эффективности антагонистов кальция при легочной гипертонии гипоксического генеза.

Научная новизна. Впервые показано, что уже на ранних этапах легочной гипертонии, осложняющей течение ХОЗЛ, наблюдается гипертрофический тип диастолической дисфункции правого желудочка, а при присоединении его гипертрофии происходит дальнейшее усугубление гипертрофического типа нарушения ДФПЖ с последующим его переходом в псевдонормальный тип. Нарушение ДФПЖ часто сочетаются со скрытой систолической дисфункцией и существенным снижением диастолического резерва ПЖ, которые выявляются при острой экзогенной гипоксической нагрузке. Установлена достаточно высокая эффективность амлодипина при вторичной ЛГ на почве ХОЗЛ в отношении как снижения давления в легочной артерии и ингибирования гипоксической легочной вазореактивности, так и коррекции диастолической дисфункции правого желудочка. Впервые показано, что оценку гипоксической легочной вазореактивности можно использовать для прогнозирования эффективности вазодилататоров при ЛГ.

Практическая значимость. У больных ХОЗЛ и ЛГ еще до появления явной гипертрофии правого желудочка (ГПЖ) сердца уже развивается нарушение его диастолической функции (ДФПЖ), что диктует необходимость исследования и мониторинга функционального состояния правых отделов сердца с целью раннего выявления и коррекции не только легочной гипертонии, но и нарушений диастолической функции ПЖ. Для коррекции ЛГ и нарушений диастолической функции ПЖ предпочтение следует отдавать антагонистам кальция нового поколения (амлодипин и др.), которые эффективно снижают повышенное ЛАД и улучшают диастолическую функцию ПЖ сердца. Острый гипоксический тест необходимо использовать для выявления скрытой систолической дисфункции ПЖ, оценки его диастолического резерва и прогнозирования эффективности вазодилататоров у больных с легочной гипертонией.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

- легочная гипертония, осложняющая течение ХОЗЛ, еще до появления гипертрофии правого желудочка сердца приводит к нарушению его диастолической функции, а при развитии явной ГПЖ наблюдается дальнейшее её прогрессирование;

- можно выделить 2 типа нарушения диастолической функции правого желудочка сердца у больных с легочной гипертензией на почве ХОЗЛ: гипертрофический и псевдонормальный. При псевдонормальном типе нарушения диастолической функции ПЖ уже имеется скрытая систолическая дисфункция ПЖ и резко снижается его «диастолический резерв», которые выявляются при острой гипоксической нагрузке;

- амлодипин у больных с ЛГ гипоксического генеза (на почве ХОЗЛ) улучшает диастолическую функцию правого желудочка в покое и при острой гипоксии, восстанавливает его диастолический резерв, эффективно снижает повышенное ЛАД и подавляет гипоксическую легочную вазореактивность;

- оценка реактивности легочных сосудов на гипоксию позволяет прогнозировать терапевтическую эффективность амлодипина: она выше у больных с более выраженной прессорной реакцией легочных сосудов на острую гипоксию.

Внедрение. Результаты диссертационной работы внедрены в практику работы клинических отделений Национального центра кардиологии и терапии.

Апробация работы. Основные положения диссертации были доложены на III конгрессе кардиологов Центральной Азии (Ташкент, 1997), на IV конгрессе кардиологов республики Узбекистан (Ташкент, 1997), на I и II конгрессах Ассоциации кардиологов тюркоязычных стран (Бишкек, 1998; Анталия, 2000), на I, II, и III конгрессах кардиологов стран СНГ (Москва, 1997; Бишкек, 1999; Алматы, 2001), на 10-м Российском Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2000), трех ежегодных конгрессах Европейского Респираторного Общества (Женева, 1998, Берлин, 2001, Стокгольм, 2002).

Апробация диссертации состоялась 16 октября 2002 г. на межотделенческой конференции Национального Центра кардиологии и терапии (НЦКТ) и 5 ноября 2002 г. на заседании экспертной комиссии по предварительному рассмотрению диссертаций при НЦКТ.

Публикации. По материалам диссертации опубликована 15 работ, в том числе 8 статей.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 рисунками и 9 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, изложения результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающей ссылки на 181 работ отечественных и зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Контингент обследованных. Обследовано 45 мужчин в возрасте 38-66 лет (средний возраст $56,4 \pm 1,1$ года), страдающих ХОЗЛ. Они не имели сопутствующих заболеваний. Исследования проводились в период относительной ремиссии ХОЗЛ (отсутствие признаков обострения в течение последнего месяца). Контрольную группу (КГ) составили 15 практически здоровых лиц сопоставимого возраста (средний возраст $52,3 \pm 1,5$ года),

обследованных по тем же правилам в амбулаторных условиях. Диагноз ХОЗЛ устанавливался согласно рекомендациям NHLBI/WHO (1998). Верификация диагноза проводилась с помощью спирографии и рентгенографии. Наличие ГПЖ сердца признавали, если по данным ЭХОКГ передне-задний размер полости правого желудочка (ПЗРПЖ) сердца превышал 2,5 см и/или толщина его передней стенки (ТПСПЖ) была > 5 мм (Шиллер Н., Осипов М.А., 1993; Wayman А.Е., 1994). Среднее ЛАД рассчитывали по методу Kitabatake et al. (1983). Наличие ЛГ у больных ХОЗЛ констатировали при уровне ЛАДср. ≥ 20 мм рт. ст.

Обследованные нами больные были распределены на 2 группы (табл. 1.).

Таблица 1

Общая характеристика обследованных

Показатели	КГ (n=16)	1 группа (n=21)	2 группа (n=24)	$P_{К-1} <$	$P_{К-2} <$	$P_{1-2} <$
ЛАДср., мм рт.ст.	$15,5 \pm 0,4$	$29,7 \pm 0,7$	$38,6 \pm 1,1$	0,001	0,001	0,001
ОЛСС,дин·сек·см ⁻³	$161,4 \pm 6,5$	$405,5 \pm 12,4$	$531,2 \pm 20,6$	0,001	0,001	0,001
ПЗРПЖ, см	$1,76 \pm 0,07$	$2,10 \pm 0,05$	$2,96 \pm 0,07$	0,001	0,001	0,001
ТПСПЖ, см	$0,31 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,01$	$0,57 \pm 0,02$	0,001	0,001	0,001
МОС, л/мин	$5,2 \pm 0,1$	$4,9 \pm 0,1$	$5,1 \pm 0,1$	0,039	НД	НД
СИ, л/мин/м ²	$2,9 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,1$	НД	НД	НД
ФВПЖ, %	$57,0 \pm 0,8$	$50,6 \pm 0,9$	$39,3 \pm 1,2$	0,001	0,001	0,001
ФВЛЖ, %	$66,5 \pm 0,8$	$66,4 \pm 1,0$	$69,9 \pm 1,4$	НД	0,03	0,046
%FS	$36,6 \pm 0,6$	$36,7 \pm 0,7$	$39,3 \pm 1,1$	НД	0,03	0,049
ЖЕЛ, (% от должной)	$101,4 \pm 2,7$	$55,9 \pm 4,0$	$54,2 \pm 3,4$	0,001	0,001	НД
ФЖЕЛ, (% от должной)	$100,7 \pm 2,7$	$57,2 \pm 5,1$	$51,2 \pm 4,1$	0,001	0,001	НД
ОФВ ₁ , (% от должной)	$105,4 \pm 3,0$	$33,2 \pm 3,5$	$30,7 \pm 3,1$	0,001	0,001	НД
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	$80,5 \pm 2,1$	$44,9 \pm 2,2$	$39,8 \pm 2,0$	0,001	0,001	НД
pO ₂ , мм рт. ст.		$64,2 \pm 1,9$	$56,5 \pm 2,3$			0,045
pCO ₂ , мм рт. ст.		$40,7 \pm 1,5$	$45,4 \pm 1,2$			0,001
SaO ₂ , %		$91,4 \pm 1,1$	$85,7 \pm 1,3$			0,017

Примечание (здесь и далее в таблицах): КГ - контрольная группа, n - количество обследованных, ЛАДср. - среднее легочное артериальное давление, ОЛСС - общее легочное сосудистое сопротивление, ПЗРПЖ - передне-задний размер полости правого желудочка сердца, ТПСПЖ - толщина передней стенки ПЖ, МОС - минутный объем сердца, СИ - сердечный индекс, ФВПЖ - фракция выброса правого желудочка, ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка, %FS - степень укорочения волокон миокарда левого желудочка в систолу, ЖЕЛ - жизненная емкость легких, ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за 1 секунду, pO₂ - парциальное напряжение кислорода в артериализованной капиллярной крови, pCO₂ - парциальное напряжение углекислого газа в артериализованной капиллярной крови, SaO₂ - насыщение артериальной крови кислородом, p - достоверность различий, НД - различия недостоверны.

В 1-ю группу включили больных, имеющих повышенное ЛАД, но без признаков ГПДЖ (табл.1). 2-ю группу составили пациенты с ХОЗЛ, имевшие клинические и ЭХОКГ признаки ЛГ и ХЛС (табл.1). В обеих группах имелись значительные и резкие нарушения вентиляции по смешанному типу с преобладанием обструкции, которые сочетались с умеренной артериальной гипоксемией и были более выраженными и тяжелыми во 2-й группе.

У 30 больных ХОЗЛ и ЛГ изучены эффекты 12-недельной терапии антагонистом кальция III поколения амлодипином (Pfizer, США). Суточная доза составляла 5-10 мг однократно утром. В качестве контроля были взяты 16 больных ХОЗЛ и ЛГ, сопоставимых по возрасту, показателям легочной гемодинамики и вентиляции, которые получали только базисные препараты.

Методы. ЭКГ записывалась в состоянии покоя в 12 общепринятых отведениях на электрокардиографе "Fukuda Denshi" (Япония) при скорости движения ленты 50 мм/сек. **Вентиляционную функцию легких** оценивали по результатам трехкратного исследования с помощью спирометра "SpiroPro" ("Jaeger", Германия). **Насыщение артериальной крови кислородом (SaO₂)** измерялось пальцевым пульсоксиметром "ProPaq 102" (Protocol systems, Inc., USA). **Газовый состав крови** (PaO₂, PaCO₂, SaO₂) определяли в артериализованной капиллярной крови на автоматическом газоанализаторе "Instrumentation laboratory" (Италия). **Двумерная доплерЭХОКГ** проводилась на аппарате SSH-60-A с доплерэхокардиографической приставкой SDS-21B фирмы "Toshiba" (Япония) с использованием датчика с частотой 3,5 МГц. Для оценки **диастолической функции правого желудочка** из апикального доступа получали четырехкамерное изображение сердца. Контрольный объем располагали между створками трикуспидального клапана при их открытии. При этом старались максимально соблюдать принцип параллелизма между направлением ультразвукового луча и предполагаемым направлением потока. Рассчитывали следующие показатели: максимальную скорость кровотока в фазу раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения, их соотношение (Е/А), отношение интегральных скоростей раннего и позднего наполнения (Е_i/А_i), вклад правого предсердия в наполнение правого желудочка (Фа), время замедления раннего диастолического наполнения (ВЗ), время изоволюмического расслабления (ВИР) ПЖ. Длительность периода изоволюмического расслабления ПЖ вычисляли как время между закрытием клапана легочной артерии и открытием трикуспидального. Этот показатель рассчитывали как разницу периодов от вершины синхронно зарегистрированного зубца R на ЭКГ до момента окончания систолического потока в легочной артерии и открытия трикуспидального клапана соответственно. Все вычисления проводили минимум по трем комплексам за дыхательный цикл. Фракцию выброса ПЖ оценивали по методу Levine et al. (1984) и Gibson et al. (1985). Аналогично левому желудочку в зависимости от диастолического наполнения ПЖ выделяли 3 варианта диастолической дисфункции: нарушенное расслабление (гипертрофический тип), псевдонормальное наполнение и рестриктивный тип наполнения (Nishimura R.A. et al., 1989; Harrison M.R. et al., 1991; Cohen et al.,

1996; Агеев Ф.Т., 1997). **Гипоксическая проба (ГП)** осуществлялась посредством вдыхания через маску гипоксической газовой смеси (ГГС), содержащей 10-11% кислорода в азоте, в течение 15 минут. Регистрация показателей легочной и системной гемодинамики, диастолической функции правого желудочка проводилась до и на высоте ГП. Все исследования повторялись через 12 недель лечения амлодипином.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние диастолической функции правого желудочка у больных с ХОЗЛ и ЛГ. Анализ показателей диастолической функции ПЖ выявил достоверные и весьма интересные различия между пациентами с ХОЗЛ, осложненным ЛГ и здоровыми лицами (табл.2).

Таблица 2

Показатели диастолической функции правого желудочка у больных ХОЗЛ и ЛГ

Показатели	КГ (n=16)	1 группа (n=21)	2 группа (n=24)	P _{K-1} <	P _{K-2} <	P ₁₋₂ <
Е/А, ед	1,45±0,04	0,92±0,03	1,02±0,08	0,001	0,000	НД
Е _i /А _i , ед	3,25±0,11	1,95±0,08	2,2±1,02	0,001	НД	НД
Фа, %	24,0±0,7	34,5±1,0	34,0±2,0	0,001	0,000	НД
ВИР, мсек	56,4±1,5	93,5±1,0	85,7±4,4	0,001	0,000	НД
ВЗ, мсек	180,3±4,3	218,1±1,6	207,1±4,6	0,001	0,000	0,03

Примечание (здесь и далее): А - максимальная скорость кровотока в фазе позднего диастолического наполнения ПЖ, Е - максимальная скорость кровотока в фазе раннего диастолического наполнения ПЖ, Е/А - их отношение, Е_i/А_i - отношение интегральных скоростей раннего и позднего наполнения ПЖ, ВЗ - время замедления раннего диастолического наполнения, ВИР - время изоволюмического расслабления, Фа - вклад правого предсердия в наполнение правого желудочка.

В обеих группах больных по сравнению с контролем было снижено отношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения Е/А (0,92±0,03 и 1,02±0,08 против 1,45±0,04 соответственно), увеличено время замедления максимальной скорости раннего наполнения (218,1±1,6 мсек и 207,1±4,6 мсек против 180,3±4,3 мсек) и время изоволюмического расслабления (93,5±1,0 мсек и 85,7±4,4 мсек против 56,4±1,5 мсек).

Однако индивидуальный анализ показателей диастолической функции ПЖ обнаружил, что больные с ГПДЖ представляли собой неоднородную группу. Среди них можно было выделить 2 типа нарушения диастолической функции ПЖ: гипертрофический и псевдонормальный. В соответствии с этим больные этой группы были разделены на две подгруппы: подгруппа 2А - больные с гипертрофическим типом нарушения ДФПЖ и подгруппа 2Б - больные с псевдонормальным типом нарушения ДФПЖ (табл. 3).

Таблица 3

Показатели диастолической функции правого желудочка у больных ХОЗЛ с различными типами её нарушения

Показатели	Группы				P _{к-1} <	P _{к-2А} <	P _{к-2Б} <	P _{1-2А} <	P _{1-2Б} <	P _{2А-2Б} <
	КГ	1	2А	2Б						
Е/А, ед	1,45 ±0,04	0,92 ±0,03	0,72 ±0,03	1,5 ±0,04	0,001	0,001	НД	0,001	0,001	0,001
Еi/Ai, ед	3,25 ±0,11	1,95 ±0,08	1,45 ±0,05	3,51 ±0,08	0,001	0,001	НД	0,001	0,001	0,001
Фа, %	24,0 ±0,7	34,5 ±1,0	41,0 ±0,9	22,3 ±0,4	0,001	0,001	0,039	0,001	0,001	0,001
ВИР, мсек	56,4 ±1,5	93,5 ±1,0	102,0 ±1,1	58,6 ±1,2	0,001	0,001	НД	0,001	0,001	0,001
ВЗ, мсек	180,3 ±4,3	218,1 ±1,6	224,0 ±1,5	179,2 ±2,4	0,001	0,001	НД	0,018	0,001	0,001

Примечание (здесь и далее): 1-я группа - больные ХОЗЛ с легочной гипертензией, но без признаков ГПЖ; 2А группа - больные ХОЗЛ с признаками ГПЖ и гипертрофическим типом нарушения ДФПЖ; 2Б группа - больные ХОЗЛ с признаками ГПЖ и псевдонормальным типом нарушения ДФПЖ.

У больных во 2А подгруппе показатели диастолической функции правого желудочка напоминали таковые в 1-й группе однако, имели более выраженный характер, представляя гипертрофический паттерн диастолического наполнения ПЖ, который выражался дальнейшим уменьшением отношений максимальных Е/А ($0,72 \pm 0,03$ против $1,45 \pm 0,04$ в КГ) и интегральных скоростей Еi/Ai ($1,45 \pm 0,05$ против $3,25 \pm 0,11$ в КГ), увеличением фракции предсердного наполнения ($41,0 \pm 0,9\%$ против $24,0 \pm 0,7\%$ в КГ), времени изоволюмического расслабления ПЖ ($102,0 \pm 1,1$ мсек против $56,4 \pm 1,5$ мсек в КГ) и времени замедления максимальной скорости раннего наполнения ($224,0 \pm 1,5$ мсек против $180,3 \pm 4,3$ мсек), свидетельствуя о более выраженном нарушении ДФ ПЖ по сравнению с 1-й группой больных (табл.3).

У больных 2Б подгруппы наблюдалась "нормализация" показателей диастолической функции ПЖ, которая выражалась в увеличении отношения максимальных скоростей Е/А ($1,5 \pm 0,04$ против $0,72 \pm 0,03$ во 2А подгруппе), уменьшении времени замедления кровотока в раннюю диастолу и времени изоволюмического расслабления ($179,2 \pm 2,4$ мсек против $224,0 \pm 1,5$ мсек во 2А подгруппе, $58,6 \pm 1,2$ мсек против $102,0 \pm 1,1$ мсек во 2А подгруппе соответственно), которые приближались к значениям в контрольной группе здоровых лиц.

Полученные данные позволили констатировать у обследованных больных нарушение диастолической функции ПЖ. Снижение показателей наполнения в раннюю диастолу можно объяснить нарушением расслабления гипертрофированного миокарда ПЖ, что ведет к замедленному снижению внутрижелудочкового наполнения. В результате уменьшается ранний

предсердно-желудочковый градиент давления при нормальном давлении в правом предсердии. Это вызывает более сильное сокращение предсердия и увеличение фракции предсердного наполнения. Следовательно, по мере ухудшения расслабления миокарда скорость раннего наполнения снижается, и наполнение желудочка оказывается в большей зависимости от предсердной систолы. Отмеченные у больных со значительной дилатацией ПЖ особенности диастолического наполнения ПЖ могут быть связаны как с увеличением давления наполнения вследствие повышенного венозного давления, так и с сопутствующим ростом давления в правом предсердии.

Таким образом, при вторичной легочной гипертензии на почве ХОЗЛ наблюдается нарушение диастолической функции ПЖ, выражающееся в изменении структуры наполнения желудочка в диастолу. Развитие гипертрофии ПЖ ассоциируется с более резкими нарушениями его диастолической функции. Нарушение наполнения желудочка в диастолу обусловлено замедлением расслабления гипертрофированного миокарда ПЖ и увеличением постнагрузки.

Функциональное состояние малого круга кровообращения и правого желудочка у здоровых и больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в условиях острой гипоксической нагрузки. Тесты с физической нагрузкой, получившие сравнительно широкое распространение, позволяют подойти к диагностике скрытой сердечной недостаточности (Комаров Ф.И., Ольбинская Л.И., 1978; Мухарлямов Н.М., 1978). Но в связи с плохой переносимостью больными с ХОЗЛ физической нагрузки в качестве возмущающего фактора мы использовали острый гипоксический тест и оценивали реакцию ЛАД, ФВ и диастолический резерв ПЖ.

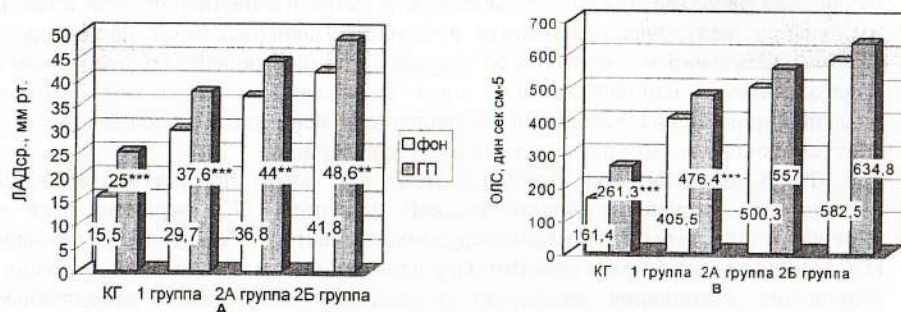
Во всех группах больных в ответ на острую гипоксию происходило дальнейшее возрастание ЛАД (рис. 1А), которое было обусловлено преимущественно повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) (рис. 1В), что приводило к еще большему увеличению постнагрузки ПЖ. Величина прироста давления была различной и варьировала от 3 до 12 мм рт.ст.

Во время острой экзогенной гипоксической нагрузки у здоровых лиц наблюдалась тенденция к увеличению ФВПЖ (с 57 до 59%) (рис. 2). У больных ХОЗЛ и ЛГ происходили совершенно иные изменения. Так, у больных 1-й группы с ЛГ без ГПЖ в ответ на гипоксическую нагрузку не происходило повышения ФВПЖ, а скорее, наоборот, наблюдалось ее снижение (46,5% против исходных 50,6%).

В 2А и 2Б группах больных исходно низкая ФВПЖ еще больше снижалась (36,5% против 40,9% и 33,5% против 36,7% соответственно) (рис. 2).

Таким образом, у здоровых лиц ФВ ПЖ, определяемая в покое, не претерпевает сколько-нибудь существенных изменений. На острую гипоксическую нагрузку они реагируют увеличением ФВ ПЖ, что свидетельствует о его достаточных резервных возможностях. При ЛГ, сочетающейся с диастолической дисфункцией, регистрируется снижение ФВ ПЖ в ответ на гипоксическую пробу. Такую реакцию на нагрузку можно интерпретировать как проявление начинающегося нарушения сократительной функции правых отделов сердца.

Рис.1. Изменения легочной гемодинамики у здоровых и у больных ХОЗЛ в ответ на острую гипоксию.



Примечание (здесь и далее в рисунках): 1 группа - больные ХОЗЛ с легочной гипертензией, но без признаков ГПЖ; 2А группа - больные ХОЗЛ с признаками ГПЖ и гипертрофическим типом нарушения ДФ ПЖ; 2Б группа - больные ХОЗЛ с признаками ГПЖ и псевдонормальным типом нарушения ДФ ПЖ; фон - результаты фоновых исследований при дыхании комнатным воздухом, ГП - результаты исследований при гипоксической пробе; **, *** - достоверность различий показателей во время гипоксической пробы при сравнении с фоновыми значениями ($p < 0,01$, $p < 0,001$).

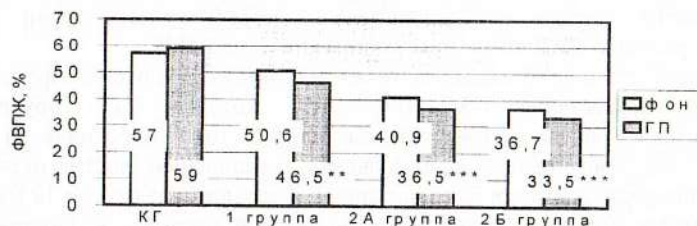


Рис.2. Изменения фракции выброса правого желудочка у здоровых и у больных ХОЗЛ и ЛГ в ответ на острую гипоксию

Примечание: **, *** - достоверность различий показателей во время гипоксической пробы при сравнении с фоновыми значениями ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно).

Наиболее существенное снижение ФВ ПЖ в покое наблюдалось у больных с признаками ГПЖ во 2-й группе. Низкие значения этого показателя свидетельствуют о снижении функциональных резервов гипертрофированного миокарда.

В свое время Беленковым Ю.Н. и соавт. (1996) была предложена методика оценки диастолического резерва, согласно которой по степени уменьшения величины Ve/Va в ответ на изометрическую нагрузку можно довольно точно судить о тяжести имеющихся диастолических нарушений. Выбор ГП в качестве оценочного теста был продиктован схожестью тех изменений гемодинамики,

которые наступают в ответ на оба эти вида нагрузки. Вдыхание ГГС приводило к различным изменениям диастолической функции ПЖ в разных группах обследуемых (табл. 4).

Таблица 4

Эффекты острой гипоксии на показатели диастолической функции правого желудочка у здоровых лиц и у больных ХОЗЛ

Показатели	Контроль (n=16)	1 группа (n=21)	2А группа (n=15)	2Б группа (n=9)	
Е/А, ед	Ф	1,45±0,04	0,92±0,03	0,72±0,03	1,50±0,04
	ГП	1,12±0,03	0,84±0,03	0,62±0,02	2,15±0,05
	P<	0,001	НД	0,011	0,001
Ei/Ai, ед	Ф	3,25±0,11	1,95±0,08	1,45±0,05	3,51±0,08
	ГП	2,37±0,09	1,82±0,08	1,23±0,05	4,82±0,16
	P<	0,001	НД	0,005	0,001
Фа, %	Ф	24,0±0,7	34,5±1,0	41,0±0,9	22,3±0,4
	ГП	30,0±0,8	36,0±1,1	45,2±1,1	17,3±0,5
	P<	0,001	НД	0,007	0,001
ВИР, мсек	Ф	56,4±1,5	93,5±1,0	102,0±1,1	58,6±1,2
	ГП	81,2±2,3	98,0±0,9	106,4±1,1	41,0±1,2
	P<	0,001	0,002	0,009	0,001
ВЗ, мсек	Ф	180,3±4,3	218,1±1,6	224,0±1,5	179,2±2,4
	ГП	184,6±4,4	272,1±1,1	231,1±1,4	147,3±1,1
	P<	НД	0,004	0,002	0,001

У здоровых лиц (КГ) в ответ на острую гипоксию происходило модифицирование характера наполнения ПЖ: наблюдалось некоторое уменьшение отношения Е/А (1,12±0,03 ед против 1,45±0,04 ед в фоновых условиях) и увеличение времени изоволюметрического расслабления и времени замедления раннего кровотока (81,2±2,3 мсек против 56,4±1,5 мсек и 184,6±4,4 мсек против 180,3±4,3 мсек соответственно). Наблюдаемые изменения были незначительными и находились в пределах нормальных значений.

При острой гипоксической нагрузке в 1-й группе и 2А подгруппе происходило дальнейшее нарастание исходных нарушений: более выражено снижалось Е/А (0,84±0,03 против 0,92±0,03 и 0,62±0,02 против 0,72±0,03 соответственно) за счет усиленного сокращения предсердий (пик А), наблюдалось увеличение вклада предсердной систолы в наполнение ПЖ (36,0±1,1% против 34,5±1,0% и 45,2±1,1 против 41,0±0,9% соответственно), времени изоволюметрического расслабления (98,0±0,9 мсек против 93,5±1,0 мсек и 106,4±1,1 мсек против 102,0±1,1 мсек соответственно) и времени замедления максимальной скорости раннего наполнения (224,1±1,1 мсек против 218,1±1,6 мсек и 231,1±1,4 мсек против 224,0±1,5 мсек соответственно). Такая динамика показателей трансстрикуспидального спектра у больных 1 и 2А групп свидетельствует о функционировании феномена "предсердной подкачки" или

Динамика гемодинамических показателей у больных с ХОЗЛ и ЛГ в процессе лечения амлодипином

Показатели	Контроль ХОЗЛ (n=15)			Амлодипин (n=30)		
	Исходно	Через 12 недель	P<	Исходно	Через 12 недель	P<
МОС, л/мин	4,9±0,1	4,8±0,1	НД	5,0±0,1	5,2±0,1	НД
СИ, л/мин/м ²	2,8±0,1	2,7±0,1	НД	2,9±0,1	3,0±0,1	НД
ФВГДЖ, %	44,7±1,6	44,2±1,7	НД	44,5±1,5	46,7±1,6	НД
ФВЛДЖ, %	67,5±2,0	65,4±1,9	НД	68,8±0,9	69,6±1,0	НД
%FS	37,7±1,6	36,0±1,5	НД	38,4±0,7	39,1±0,8	НД
SaO ₂ , %	89,6±1,7	89,7±1,5	НД	89,7±1,0	90,0±0,9	НД
САД, мм рт. ст.	126,1±1,8	125,1±1,0	НД	128,5±1,6	109,8±1,1	0,001
ДАД, мм рт. ст.	80,0±1,5	78,9±1,3	НД	79,9±1,1	66,7±0,9	0,001
ТПСПДЖ, см	0,49±0,03	0,49±0,03	НД	0,49±0,02	0,48±0,02	НД
ПЗРПДЖ, см	2,61±0,1	2,65±0,1	НД	2,57±0,1	2,35±0,09	НД

Примечание: Контроль ХОЗЛ - больные с ХОЗЛ, не получавшие вазодилататоры; Амлодипин - больные с ХОЗЛ, получавшие лечение амлодипином; САД - систолическое артериальное давление; ДАД - диастолическое артериальное давление.

При проведении индивидуального анализа эффективности амлодипина было обнаружено, что степень снижения ЛАД_{сер.} и ОЛСС варьировала в широких пределах - от 5 до 35% и от 6 до 42% соответственно. В связи с этим все больные, получавшие амлодипин, были условно разделены на две группы: неотвечники (снижение ЛСС в процессе лечения менее чем на 20% по отношению к исходному уровню) и ответчики (снижение ЛСС более чем на 20%).

Проведенный таким образом анализ показал, что в группе ответчиков ЛАД_{сер.} снизилось с 33,6±1,7 мм рт. ст. до 25,1±1,0 мм рт. ст., а ОЛСС с 458,6±24,7 дин·сек·см⁻⁵ до 304,8±14,5 дин·сек·см⁻⁵ (на 24,9±1,1% и 33,1±1,2% соответственно) (рис.4А и В). В группе неотвечников также наблюдалась тенденция к снижению ЛАД_{сер.} (с 35,4±1,5 мм рт.ст. до 31,9±1,3 мм рт.ст) и ОЛСС (с 478,7±21,0 дин·сек·см⁻⁵ до 415,1±18,2 дин·сек·см⁻⁵), хотя степень снижения была не столь выраженной (на 9,9±0,7% и 13,2±1,2% соответственно) (рис.4А и В).

Весьма важно, что в процессе лечения амлодипином в группе ответчиков вместе с существенным снижением ЛАД и ОЛСС наблюдалось также достоверное увеличение сердечного выброса и уменьшение ПЗРПДЖ (табл.6). В группе неотвечников изменения этих показателей были незначительными и статистически недостоверными. Ни в одной группе не было отмечено достоверного уменьшения толщины передней стенки ПЖ, ухудшения вентиляционной функции легких, оксигенации крови, сократительной функции правого и левого желудочков (табл.6).

"диастолического резерва", который характеризуется достоверным уменьшением соотношения Е/А.

У больных 2Б подгруппы во время ГП отмечалось снижение пика волны предсердий (пик А) и увеличение пика волны раннего диастолического наполнения (пик Е), что приводило к достоверному увеличению соотношения Е/А с 1,5 до 2,15. Одновременно с этим наблюдалось достоверное уменьшение величины как ВИР (с 58,6±1,2 мсек до 41,0±1,2 мсек), так ВЗ (пика Е, с 179,2±2,4 мсек до 147,3±1,1 мсек) (табл.4). Эти изменения показателей транстрикуспидального потока указывают на истощение диастолического резерва и дальнейшее повышение давления наполнения правого желудочка в ответ на дополнительную нагрузку.

Таким образом, при оценке диастолического резерва с помощью ГП обнаруживалась его сохранность в контрольной группе, 1-й и 2А группах. Это обеспечивает адекватное заполнение ПЖ без одновременного увеличения давления в правом предсердии. У больных во 2Б группе (с псевдонормальным типом нарушения ДФПДЖ) наблюдалось уже отсутствие "предсердной подкачки", указывающее на крайнюю степень диастолических нарушений.

Эффекты 12-недельного применения амлодипина при легочной гипертензией гипоксического генеза 12-недельное лечение амлодипином больных с ХОЗЛ и ЛГ снизило уровень среднего ЛАД на 18,4±1,5% и ОЛСС на 24,4±2,0%, а также существенно подавляло прессорную реакцию легочных сосудов в ответ на острую гипоксию (рис.3, А и В).

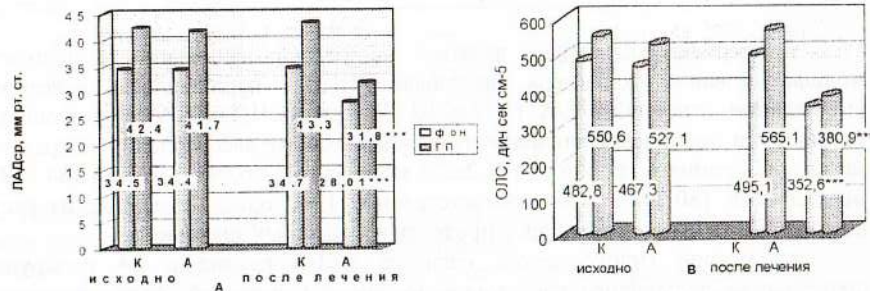


Рисунок 3. Влияние амлодипина на легочную гемодинамику (К - группа контроля, А - группа, получавшая амлодипин)

Не было отмечено отрицательного влияния амлодипина на сократительную функцию левого и правого желудочков (табл. 5). В процессе лечения амлодипином наблюдалась тенденция к уменьшению переднезаднего размера ПЖ, хотя толщина передней стенки ПЖ не претерпела существенных изменений. Отмечено также некоторое снижение как систолического, так и диастолического артериального давления (табл.5).

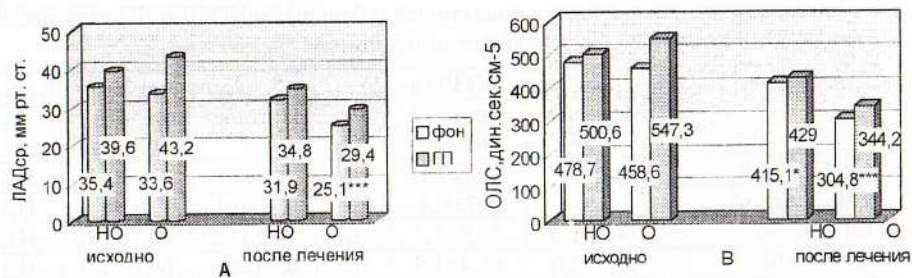


Рис.4. Влияние курсового лечения амлодипином на легочную гемодинамику у больных ХОЗЛ с различным гемодинамическим ответом.
Примечание: НО - неответчики, О – ответчики

Динамика гемодинамических показателей при применении амлодипина у больных с ХОЗЛ и ЛГ с различным гемодинамическим ответом на лечение

Показатели	Неответчики (n=13)			Ответчики (n=17)		
	Исходно	Через 12 недель	P<	Исходно	Через 12 недель	P<
МОС, л/мин	5,1±0,1	5,2±0,1	НД	5,0±0,1	5,3±0,1	0,042
СИ, л/мин/м ²	2,9±0,1	3,0±0,1	НД	2,9±0,1	3,1±0,1	0,025
ФВПЖ, %	44,1±2,0	44,6±2,5	НД	44,8±2,2	48,0±2,0	НД
SaO ₂ , %	89,3±1,6	89,6±1,4	НД	90,0±1,2	90,3±1,2	НД
ТПСПЖ, см	0,49±0,03	0,49±0,02	НД	0,49±0,03	0,47±0,03	НД
ПЗРПЖ, см	2,6±0,2	2,5±0,2	НД	2,5±0,1	2,2±0,1	0,042

Обсуждая влияние амлодипина на гипоксическую легочную вазореактивность у больных с ХОЗЛ и ЛГ, подчеркнем особенно заметное подавление прессорной реакции легочных сосудов на острую гипоксию в группе ответчиков, у которых изначально обнаруживалась более выраженная гиперреактивность легочного сосудистого русла (рис. 5 и 6). Так, в этой группе больных исходно наблюдалось существенное повышение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления в ответ на острую гипоксию (на 29% и 20% соответственно), в то время как в группе неответчиков эти сдвиги носили менее выраженный характер (на 12% и 5% соответственно). Через 12 недель после приема амлодипина острое гипоксическое воздействие также приводило к повышению ЛАД, однако выраженность реакции легочных сосудов существенно подавлялась, особенно в группе ответчиков (рис.5, 6).

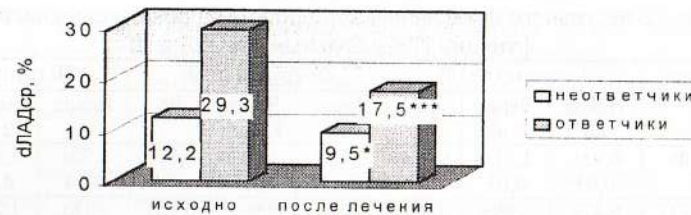


Рисунок 5. Влияние амлодипина на гипоксическую легочную вазореактивность (эффекты на уровень ЛАД) Примечание: dЛАДср - прирост среднего ЛАД в ответ на острую гипоксию; *, *** - достоверность различий при сравнении с исходными значениями до лечения (p<0,05 и p<0,001 соответственно).



Рисунок 6. Влияние амлодипина на гипоксическую легочную вазореактивность (эффекты на ОЛСС) Примечание: dОЛС - прирост общего легочного сосудистого сопротивления в ответ на острую гипоксию; ** - достоверность различий при сравнении с исходными значениями до лечения (p<0,01).

Касаясь влияния амлодипина на диастолическую функцию ПЖ у больных ХОЗЛ, осложненном ЛГ, отметим, что он не только снизил ЛАД, но и реверсировал "гипертрофический" характер наполнения правого желудочка в «нормальный» в 1-й группе и подгруппе 2А (табл. 7). Более того, в ответ на острую гипоксическую нагрузку нарушение диастолической функции ПЖ носило менее выраженный характер.

В подгруппе 2Б не произошло каких-либо существенных изменений показателей диастолического наполнения ПЖ в покое (табл.7). Однако был выявлен ряд важных сдвигов при оценке изменений диастолической функции в ответ на острую гипоксию. Во время острой гипоксической нагрузки происходило не увеличение отношения максимальных скоростей Е/А как до лечения, а, наоборот, наблюдалось его достоверное снижение за счет увеличения вклада правого предсердия в наполнение ПЖ (1,23±0,03 против 2,18±0,05, 24,4±3,1% против 17,0±0,4%), что свидетельствовало о восстановлении диастолического резерва ПЖ у таких больных.

Таблица 7

Влияние 12-недельного применения амлодипина на показатели диастолической функции ПЖ у больных с ХОЗЛ и ЛГ

Показатели	1 группа (n=14)			2А группа (n=8)			2Б группа (n=8)			
	Исходно	Через 12 нед	P<	Исходно	Через 12 нед	P<	Исходно	Через 12 нед	P<	
Е/А	Ф	0,93± 0,03	1,11± 0,03	0,001	0,72± 0,04	1,01± 0,05	0,001	1,50± 0,04	1,48± 0,04	НД
	ГП	0,87± 0,04	0,99± 0,02	0,012	0,63± 0,04	0,90± 0,03	0,001	2,18± 0,05	1,23± 0,03	0,001
Еi/Ai	Ф	2,00± 0,11	2,49± 0,07	0,001	1,50± 0,08	2,20± 0,15	0,001	3,49± 0,1	3,68± 0,1	НД
	ГП	1,88± 0,09	2,11± 0,09	НД	1,30± 0,08	1,80± 0,06	0,001	4,90± 0,15	2,75± 0,17	0,001
Фа, %	Ф	34,0± 1,3	28,8± 0,6	0,001	40,3± 1,5	31,5± 1,2	0,001	22,3± 0,5	27,0± 1,1	НД
	ГП	35,2± 1,1	32,5± 1,0	НД	44,3± 1,7	35,4± 0,7	0,001	17,0± 0,4	24,4± 3,1	0,001
ВИР, мсек	Ф	92,8± 0,9	90,1± 3,0	НД	102,0± 1,6	90,9± 3,6	0,015	58,3± 1,3	59,3± 1,2	НД
	ГП	97,1± 0,9	94,9± 0,8	НД	107,2± 1,7	101,1± 1,6	0,015	41,4± 1,3	56,2± 0,9	0,001
ВЗ, мсек	Ф	219,1± 1,8	207,6± 3,1	0,003	224,0± 1,5	212,0± 5,5	НД	179,5± 2,7	180,3± 2,7	НД
	ГП	224,5± 0,9	215,5± 3,8	0,034	231,2± 1,8	225,4± 2,3	0,05	147,1± 1,3	172,4± 3,1	0,001

ВЫВОДЫ

1. Легочная гипертензия, осложняющая течение ХОЗЛ, уже на ранних этапах приводит к развитию гипертрофического типа нарушения диастолической функции правого желудочка, а при присоединении гипертрофии ПЖ наблюдается его прогрессирование с последующим переходом в псевдонормальный тип;
2. При псевдонормальном типе нарушения диастолической функции ПЖ уже имеется скрытая систолическая дисфункция ПЖ и резко снижается его «диастолический резерв», выявляемые при острой гипоксической нагрузке;
3. Применение амлодипина у больных с ЛГ гипоксического генеза (на почве ХОЗЛ) не только эффективно снижает повышенное ЛАД и подавляет гипоксическую легочную вазореактивность, но и приводит к улучшению диастолической функции правого желудочка сердца, восстановлению его «диастолического резерва»;
4. Оценка реактивности легочных сосудов на гипоксию позволяет прогнозировать терапевтическую эффективность амлодипина: она выше у больных с более выраженной прессорной реакцией легочных сосудов на острую гипоксию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных ХОЗЛ помимо оценки функции легких необходимо также исследовать и мониторировать функциональное состояние малого круга кровообращения и правых отделов сердца с целью раннего выявления и коррекции легочной гипертензии, диастолической дисфункции правого желудочка сердца;
2. Гипоксическая проба рекомендуется для выявления скрытой систолической дисфункции и диастолического резерва правого желудочка у больных ХОЗЛ;
3. Больным со вторичной легочной гипертензией на почве ХОЗЛ и диастолической дисфункцией правого желудочка рекомендуется длительный прием антагониста кальция амлодипина;
4. Оценка реактивности легочных сосудов может использоваться для прогнозирования эффективности антагонистов кальция при лечении легочной гипертензии у больных ХОЗЛ.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи:

1. Допплер-эхокардиографическая оценка диастолической функции правого желудочка. // Центральное-Азиатский медицинский журнал.-1999.- №1.- С.65-68. (Соавт.: Сарыбаев А.Ш., Сыдыков А.С., Сабилов И.С., Шамбетова Г.Т.).
2. Состояние диастолической функции правого желудочка у больных с гипоксическим легочным сердцем. // Изучение физиологии, морфологии и патологии человека и животных в климато-географических условиях Кыргызстана / Ежегодный сборник статей преподавателей и сотрудников медицинского факультета КРСУ.- Бишкек, 2000.-С.96-102. (Соавт.: Сарыбаев А.Ш., Сыдыков А.С., Шамбетова Г.Т., Сабилов И.С., Кожоназаров Б.К.).
3. Эффективность применения Позикора у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких и легочной гипертензией. // Изучение физиологии, морфологии и патологии человека и животных в климато-географических условиях Кыргызстана / Ежегодный сборник статей преподавателей и сотрудников медицинского факультета КРСУ.- Бишкек, 2000.-С.86-90. (Соавт.: Сарыбаев А.Ш., Сабилов И.С., Сыдыков А.С.).
4. Эффективность амлодипина при хроническом обструктивном бронхите, осложненном легочной гипертензией. // Изучение физиологии, морфологии и патологии человека и животных в климато-географических условиях Кыргызстана / Ежегодный сборник статей преподавателей и сотрудников медицинского факультета КРСУ.- Бишкек, 2000.-С.91-95. (Соавт.: Сарыбаев А.Ш., Миррахимов М.М., Сыдыков А.С., Шамбетова Г.Т., Кожоназаров Б.К., Сабилов И.С.).
5. Эффективность амлодипина при гипоксической легочной гипертензии. // Материалы Международной конференции Наука и наукоемкие горные технологии, 21-25 июня, 2000г., Бишкек /Наука и новые технологии.-

2000.-№6, часть 1, (Приложение).- С.137-139. (Соавт. Сарыбаев А.Ш., Шамбетова Г.Т., Сабилов И.С., Сыдыков А.С., Кожоназаров Б.К.).

6. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. // *Circulation*.- 2001.-V.104.-p 424-428. (coauthors: Zhao L., Mason N.A., Morrell N.W., Kojonazarov B.K., Sydykov A.S., Mirrahimov M.M., Aldashev A.A., Wilkins M.R.).

7. Эффекты амлодипина на легочное кровообращение и гипоксическую реактивность легочных сосудов у больных с гипоксической легочной гипертензией. // *Центрально-Азиатский Медицинский Журнал* .-2001.- том VII.-Приложение 1.- С.35-42. (Соавт. Миррахимов М.М., Сыдыков А.С., Кожоназаров Б.К., Сабилов И.С., Сарыбаев А.Ш.).

8. Состояние систолической функции правого желудочка при хронических обструктивных заболеваниях легких, осложненных легочной гипертензией. // *Материалы Международной конференции. Проблемы, стратегии и перспективы развития медицинского труда в горных регионах* . Бишкек 2002. (Соавт. Сарыбаев А.Ш., Сыдыков А.С.).

Тезисы:

1. Эффекты 12-недельного применения амлодипина при гипоксической легочной гипертензии: влияние на легочную гемодинамику и гипоксическую легочную вазореактивность. // II конгресс кардиологов СНГ. Тезисы докладов / *Центрально-Азиатский Медицинский Журнал* 1999.-Том V.- Приложение.-с. 84.

2. Состояние диастолической функции правого желудочка у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких и легочной гипертензией. // II конгресс кардиологов СНГ. Тезисы докладов / *Центрально-Азиатский Медицинский Журнал* 1999.- Том V.- Приложение.- с. 86.

3. Эффективность амлодипина при легочной гипертензии у больных с хроническим обструктивным бронхитом. // 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. С.-Петербург, 1-4 ноября 2000.- с. 136.

4. Influence of amlodipine besylate on pulmonary haemodynamics and hypoxic pulmonary vascular reactivity in patients with hypoxic pulmonary hypertension (abstract). // 2nd International Congress of Cardiologists of Turkish-speaking countries, Belek, Antalya, Turkey, October, 2000.- p. 38.

5. Efficacy of amlodipine in pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease depend on the hypoxic pulmonary vascular reactivity. // 5th Annual Congress of Turkish Thoracic Society, 24-27 April, Belek-Antalya, Turkey. *Thoraks Dergisi*.-2002.- V.3 (Suppl.1).-p.69.

6. Effects of Amlodipine on Pulmonary Haemodynamics in Pulmonary Hypertension (PH) Secondary to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). // 12th ERS Annual Congress. Stockholm, Sweden, September 14-18, 2002. *Abstracts/ European Respiratory Journal*. -2002.-Supl. -26s.

7. Right Ventricular Diastolic Function in pulmonary hypertension due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). // 12th ERS Annual Congress. Stockholm, Sweden, September 14-18, 2002. *Abstracts/ European Respiratory Journal*. -2002.-Supl. -26s.

АННОТАЦИЯ

диссертации Марипова А.М. на тему “Диастолическая функция правого желудочка, гипоксическая легочная вазореактивность при легочной гипертензии (на почве хронических обструктивных заболеваний легких) и эффективность 12-недельного применения амлодипина” на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.05 – внутренние болезни

5. Цель работы – изучение диастолической функции правого желудочка и гипоксической легочной вазореактивности у больных со вторичной легочной гипертензией (ЛГ) на почве хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ), а также эффектов 12-недельного применения амлодипина. Обследовано 45 больных с ХОЗЛ, из которых 21 имели ЛГ без эхокардиографических признаков гипертрофии правого желудочка (ГПЖ), а 24 – помимо ЛГ и признаки хронического легочного сердца. Контрольную группу составили 16 сопоставимых по возрасту здоровых мужчин. Результаты показали, что ЛГ, осложняющая течение ХОЗЛ, сопровождается гипертрофическим типом диастолической дисфункции правого желудочка (ГЖ), а при присоединении ГПЖ происходит дальнейшее её прогрессирование с последующим переходом в псевдонормальный тип, характеризующийся снижением «диастолического резерва» и появлением скрытой систолической дисфункции. Острый гипоксический тест позволяет выявить снижение диастолического резерва правого желудочка и скрытую систолическую дисфункцию у таких больных. Применение амлодипина не только эффективно снижает повышенное ЛАД и подавляет гипоксическую легочную вазореактивность, но и приводит к улучшению диастолической функции правого желудочка сердца, восстановлению его «диастолического резерва». При этом препарат более эффективен у больных с повышенной реактивностью легочных сосудов на острую гипоксию, что позволяет использовать оценку гипоксической легочной вазореактивности для прогнозирования эффективности антагонистов кальция при лечении ЛГ на почве ХОЗЛ.

SUMMARY

of the thesis of Maripov A.M. on the theme “Right ventricular diastolic function, hypoxic pulmonary vasoreactivity in pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary diseases and efficacy of 12-week treatment with amlodipine” for receive the degree of candidate of medical science 14.00.05 – internal medicine.

The purpose of the work was to study the right ventricular diastolic function and hypoxic pulmonary vasoreactivity in patients with pulmonary hypertension (PH) due to chronic obstructive pulmonary diseases (COPD), also the effects of 12- week treatment with amlodipine. 45 patients with COPD were examined, from which 21 patients with PH but without echocardiographic signs of right ventricular hypertrophy (RVH), and 24 patients with signs of cor pulmonale. The control group consisted of 16 age matched healthy males. The results showed, that PH complicating a course of COPD is accompanied with hypertrophic type of right ventricular diastolic dysfunction, and in case of RVH one is manifested with pseudonormal type

indicating to its further progression. At that, acute hypoxic test allows to reveal a decrease of right ventricular diastolic reserve in this subgroup of patients.

In COPD patients complicated with PH amlodipine attenuates pulmonary vasoreactivity, effectively decreases elevated pulmonary arterial pressure and improves right ventricular diastolic function. At that, the amlodipine is more effective in patients with increased reactivity of pulmonary vasculature to acute hypoxia, that allows to use an estimate of hypoxic pulmonary vasoreactivity for prognosing of efficacy of calcium channel blockers in treatment of PH secondary to COPD.

М.А. Мариповдун “Өпкө кан тамыр гипертониясындагы (бронхтордун обструктивдүү өнөкөт оорусунун негизинде) жүрөктүн он карынчасынын диастоликалык функциясы, өпкө кан тамырынын гипоксиялык реактивдүүлүгү жана амлодипиндин 12 жумалык колдонулушунун эффективдүүлүгү” деген темадагы, 14.00.05. – ички оорулар адистиги боюнча жактала турган диссертациясынын

КОРУТУНДУСУ

Бул илимий иштин максаты - бронхтордун обструктивдүү өнөкөт оорусунун (БӨӨО) негизинде пайда болгон өпкө кан тамыр гипертония (ӨКТГ) оорусунда жүрөктүн он карынчасынын диастоликалык функциясын, өпкө кан тамырынын гипоксиялык реактивдүүлүгүн жана амлодипиндин 12 жумалык колдонулушунун эффективдүүлүгүн изилдөө.

БӨӨО менен ооруган 45 киши изилденген, анын ичинен 21 орулуунун ӨКТГ болгон, бирок жүрөктүн он карынчасынын чонойушунун эхокардиографиялык белгилери жок болгон, ал эми 24 ооруда жүрөктүн он карынчасынын чонойгондугунун белгилери болгон. Көзөмөлдөө тобуна жашы боюнча төп келген, ден соолугу таза 16 киши киргизилген.

БӨӨО-сунун жүрүшүн татаалдатуучу ӨКТГ-сы жүрөктүн он карынчасынын диастоликалык дисфункциясынын гипертрофиялык тиби менен коштолорун, ал эми жүрөктүн он карынчасы чонойгондо псевдонормалдык типке айланып, анын оорлонушун көрсөтөрүн изилдөөнүн натыйжасы көрсөткөн. Ушул учурда мындай топтогу ооруларда кыска мөөнөттүк гипоксиялык тест жүрөктүн он карынчасынын диастоликалык резервинин төмөндөгөнүн аныктайт.

БӨӨО жана ӨКТГ-сы бар ооруларда амлодипин өпкө кан тамыр реактивдүүлүгүн төмөндөтөт, өпкө кан тамыр басымын эффективдүү ылдыйлатат жана жүрөктүн он карынчасынын диастоликалык функциясын жакшыртат. Амлодипин айрыкча өпкө кан тамыр реактивдүүлүгү кыска мөөнөттүк гипоксияга күчтүүрөөк болгон ооруларда көбүрөөк эффективдүү, ошондуктан өпкө кан тамыр реактивдүүлүгүн аныктоо БӨӨО-сунун негизинде пайда болгон ӨКТГ-сын калцийдин антагонистери менен дарылоодо, алардын эффективдүүлүгүн алдын ала билүү үчүн мүмкүндүк берет.

Марипов Абдирашит Маматисакович

Диастолическая функция правого желудочка сердца, гипоксическая легочная вазореактивность при легочной гипертонии (на почве хронических обструктивных заболеваний легких) и эффективность 12-недельного применения амлодипина

Автореферат диссертации

Подписано в печать 11.04.2003 г.

Тираж 100 экз. Объем – 1,2 п.л. Формат 60x84^{1/16}

Гарнитура «Times New Roman»

Отпечатано в издательском комплексе

Центрально-Азиатского Медицинского Журнала

720040, г.Бишкек, ул.Тоголок Молдо 3, тел.+(996312) 62-56-83
