

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ТАДЖИКСКИЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ»

УДК 616.12-009.72-07

На правах рукописи

На правах рукописи

НАВДЖУАНОВ ИСЛОМИДДИН МЕХРУБОНОВИЧ

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
КАРДИАЛЬНОГО X-СИНДРОМА**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.4. Внутренние болезни

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Одинаев Шухрат Фарходович

Душанбе – 2026

Оглавление

Перечень сокращений, условных обозначений.....	4
Введение	6
Общая характеристика исследования.....	10
ГЛАВА 1. Кардиальный X-синдром – проблема современной кардиологии.....	16
1.1. Современные аспекты этиопатогенеза и патофизиологии кардиального синдрома X.....	16
1.2. Клинические аспекты кардиального синдрома X.....	48
ГЛАВА 2 Материалы и методы исследования.....	58
2.1. Характеристика обследованных лиц.....	58
2.2. Методы специальных исследований.....	63
2.3. Статистическая обработка материала.....	68
ГЛАВА 3. Этиопатогенетические аспекты и клинико-инструментальная характеристика пациентов с верифицированным кардиальным синдромом X.....	69
3.1. Ретроспективный диагностический скрининг пациентов с ИБС	69
3.2. Клиническая характеристика больных с верифицированным кардиальным синдромом X.....	72
ГЛАВА 4. Инструментальные методы диагностики кардиального синдрома X	85
4.1. Стресс эхокардиография с физической пробой у	85

обследованных пациентов X-синдромом	
4.2. Уровень общего плазменного гомоцистеина у пациентов с кардиальным X-синдромом	88
ГЛАВА 5. Оценка состояния внутрисердечной гемодинамики на фоне фармакологической нагрузочной пробы в диагностике кардиального синдрома X	96
ГЛАВА 6. Обзор результатов исследования	111
ВЫВОДЫ	133
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....	134
Список литературы	135
Публикации по теме диссертации	150

Перечень сокращений, условных обозначений

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АО	линейный размер аорты
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГМЛЖ	гипертрофия миокарда левого желудочка
ЖКБ	желчекаменная болезнь
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИСЛЖ	индекс сократимости левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
ИУО	индекс ударного объёма
ИКСО	индекс конечного систолического объёма
ИКДО	индекс конечного диастолического объёма
КАГ	коронарная ангиография
КДРЛЖ	конечный диастолический размер левого желудочка
КСРЛЖ	конечный систолический размер левого желудочка
КДО	конечно-диастолический объём
КСО	конечно-систолический объём
КСХ	кардиальный синдром Х
ЛЖ	левый желудочек
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ОКС	острый коронарный синдром
МЖП	межжелудочковая перегородка
МЗиСЗН	Министерство здравоохранения и социальной защиты

РТ	населения Республики Таджикистан
НМК	нарушение мозгового кровообращения
ПЖ	правый желудочек
РАС	ренин-ангиотензиновая система
СД	сахарный диабет
СРБ	С-реактивный белок
ТЭЛА	тромбоэмболия лёгочной артерии
ФВ	фракция выброса
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦНС	центральная нервная система
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЧД	частота дыхания
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ЭКГ	Электрокардиография
ЭхоКГ	Эхокардиография
NO	оксид азота
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат

Введение

Актуальность темы исследования. В Республике Таджикистан за последние годы возрастает число пациентов с атипично протекающими клиническими формами ишемической болезни сердца (ИБС) [76, с.48; 91, с.318]. Современная медицина располагает множеством доказательств атеросклеротических, дислипидемических патогенетических аспектов формирования ИБС, а также инициирующие его процессы – эндотелиальная дисфункция и воспаление [31, с.44; 75, с.6; 107, с.63]. В тоже время, практический опыт работы и научная литература последних лет свидетельствуют о том, что сердечный болевой синдром может быть на фоне нормального липидного спектра крови и интактных коронарных артерий [40, с.16; 77, с.128]. Наблюдения за данной категорией пациентов позволяет авторам сделать выводы: «Доказано, что в генезе клинических проявлений ИБС у данной категории больных лежат механизмы иного рода, чем при атеросклеротической стенокардии». [32, с.3]

Патогенетической основой такого состояния является отсутствие атеросклеротических изменений в субэпикардальных коронарных артериях при наличии типичной клиники стенокардии. В данном аспекте исследования авторов уместно цитировать следующим выводом: «Даже если у пациентов с КМБ нет обструктивного атеросклероза эпикардальных КА, то 70-80% этих больных имеют признаки диффузного необструктивного атеросклероза или кальцификации коронарных артерий» [31, с.46]. Мировая кардиологическая общественность обозначает таких пациентов термином: «Кардиальный синдром Х» (КСХ) [11, с.64; 79, с.230]. В современной литературе такое состояние именуется под различными терминами: «В настоящее время в разных источниках её называют по-разному: дисфункцией коронарных микрососудов, коронарным синдромом медленного потока, ишемией без обструкции КА (INOCA), коронарной микрососудистой болезнью (CMD – coronary microvascular disease), микрососудистой (микроваскулярной) стенокардией». [31, с.42]. Говоря о клинической картине КСХ следует

обратить внимание на высказывания авторов: «Клиническая картина КСХ, а именно характеристика приступа стенокардии, имеет атипичные особенности». [32, с.4].

По сегодняшний день патофизиологические аспекты КСХ остаются малоизученными. Среди спорных аспектов остаются вопросы патогенеза эндотелиальной дисфункции, фибрирозно-мышечной гиперплазии сосудов, снижении выработки эндотелина, снижении фертильности и уровня гормонов, а также кальцинация сосудов [30, с.91; 31, с.46; 98, с.42]. Диагностика КСХ по сегодняшний день является сложной задачей, а прогноз и исход таких состояний может быть однозначно неблагоприятным и выражаться в формировании инфаркта миокарда, внезапной смерти [59, 290; 73, с. 28]. Часть авторов относят таких пациентов к синдрому рефрактерной к нитратам стенокардией, другие авторы считают патогенетическим началом этого синдрома нарушения психосоциального статуса и тревожно-депрессивных состояний. В данном аспекте авторы высказываются: «С начала XXв вероятность развития депрессии постоянно возрастала, а в XXIV вылилась в настоящую эпидемию». [44, с.59]. Исследования авторов в данном направлении позволили сделать заключение: «Обращает на себя внимание частое сочетание приступа боли в груди с нарушениями со стороны других органов и систем, чаще всего желудочнокишечного тракта и центральной нервной системы». [32, с.4]. В большинстве случаев КСХ сочетается с другими заболеваниями, которые изменяют общую клиническую картину на фоне снижения вазодилатационного резерва [67, с.104; 68, с.39; 82, с.61; 128, с.924]. Следует понимать различность патогенеза и об этом пишут авторы следующее: «Её надо отличать от вторичной микрососудистой стенокардии, которую можно считать синдромом, т.к. она встречается при многих заболеваниях (диабет, гипертензии разного генеза, кардиомиопатии, метаболический синдром и т.д.). При этих болезнях дисфункция коронарных микрососудов также приводит к ишемии миокарда с клиническими проявлениями стенокардии». [31, с.43]. В плане данных

исследований автор делает заключение: «Так у многих пациентов с КСХ отмечено замедление кровотока по неизмененным субэпикардальным артериям». [34, с.74].

Большая часть авторов склонны считать, что это пациенты, не имеющие метаболических доказательств ишемии, но с повышенным восприятием боли [62, с.90; 82, с.61; 45, с.15]. Следовательно, надо согласиться с мнением автора: «На сегодняшний день нет сомнений в том, что МСС является гетерогенным синдромом, в основе развития которого могут лежать различные патогенетические механизмы». [40, с.16-17]. Лечение данной категории пациентов имеет свои особенности, а эффективность терапии существенно снижается при отсутствии адекватного учёта сопутствующих состояний [38, с.33]. Необходимость лечения и диагностики контингента пациентов с КСХ обосновывается ещё раз высказыванием автора: «Следует отметить, что, хотя коронарные артерии остаются “чистыми”, с клинической точки зрения самочувствие пациентов из-за болевого синдрома является неудовлетворительным, а качество жизни низким». [40, с.23].

Степень изученности научной проблемы. Регистрируется рост числа пациентов с атипичным клиническим течением болевого синдрома в сердце. Если у практической кардиологии в настоящее время нет малоизученных вопросов в области лечения, диагностики типичных форм ИБС, то множество аспектов КСХ остаётся без внимания. За последние 10 лет малочисленны сведения по анализу этиопатогенетических аспектов, частоты встречаемости, особенностей клиники и диагностики этой клинической формы ИБС. Интерпретация данных, вопросы диагностики и лечения КСХ в наши дни рассматриваются врачами кардиологами с различных позиций ввиду отсутствия единого алгоритма тактики ведения таких пациентов. Достоверная диагностика КСХ остаётся малоизученным вопросом и трудной задачей по причине гетерогенности болевого синдрома, а вопросы лечения сводятся к симптоматическому лечению. Сложность верификации данного диагноза сводится к дискуссии по данному аспекту по вопросам интерпретации стресс-

эхокардиографии, нагрузочных и фармакологических проб, проб с аденозином и дипиридамолом. Научный интерес также обусловлен широтой этиопатогенетических факторов, сопутствующих и коморбидных состояний усугубляющих клиническое течение КСХ. Множество фундаментальных работ по вопросам КСХ не учитывают многоуровневость, полисистемность и взаимосвязь различных звеньев патогенеза. Большинство аспектов КСХ в республике остаются без внимания, включая анализ различных лабораторно-инструментальных методов исследований. Следовательно, обобщая раздел надо отметить мнение автора: «Необходимо пересмотреть отношение к ишемической болезни сердца (ИБС), под которой в большинстве случаев понимают ишемию миокарда, связанную преимущественно с атеросклерозом эпикардиальных КА». [31, с.51].

Связь работы с научными программами (проектами, темами). Диссертационная работа проведена в рамках проекта НИР кафедры кардиологии с курсом клинической фармакологии ГОУ ИПОвСЗРТ «Инновационные методы профилактики ишемической болезни сердца, ассоциированной с сахарным диабетом в регионах Таджикистана» на базе ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» (Регистрационный номер 0124Tj1618).

Общая характеристика исследования

Цель исследования. Изучить частоту, клинико-этиологические особенности кардиального X-синдрома и разработать алгоритм ранней диагностики на основе стресс-эхокардиографии.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ обращаемости пациентов с КСХ за последние пять лет в РКЦ кардиологии г. Душанбе и провести у них анализ сопутствующей патологии.
2. Изучить особенности клинических и временных факторов течения КСХ, коморбидные состояния и сопутствующую патологию у пациентов с данным синдромом.
3. Изучить возможность нагрузочных проб и лабораторных показателей в верификации и диагностики кардиального синдрома X.
4. Определить значение метода стресс-эхокардиографии и фармакологической пробы с дипиридамолом в диагностике кардиального X-синдрома.

Объект исследования. Материалом диссертационных исследований послужили пациенты с подтверждённым диагнозом КСХ на основе коронарографии и показателей липидного обмена. Все клинические и лабораторные исследования проведены согласно протоколу исследования и клиническим рекомендациям, утверждённым МЗиСЗН РТ (2019 г.). Также проведён анализ обращаемости пациентов с КСХ за последние 5 лет в РКЦ кардиологии г. Душанбе.

Предмет исследования. Предметом исследования послужило выявление особенностей клинических симптомов, временных факторов и лабораторно-биохимических показателей при КСХ. Исследования проведены на основе лабораторно-инструментальных методов с применением нагрузочных проб и лекарственной пробы с дипиридамолом в сравнительном аспекте с пациентами с типичной клиникой стенокардии. В ходе исследования изучены основные коморбидные и сопутствующие заболевания при КСХ.

Научная новизна исследования. Диссертационные исследования по вопросам кардиального синдрома Х проведены в республике впервые. В результате исследований получены новые результаты:

- Установлена частота обращаемости пациентов с кардиальным синдромом Х в отделения РКЦ кардиологии г. Душанбе за последние 5 лет, которая составила 16,1% (n=123) от всех обследованных пациентов с болевыми приступами в области сердца.
- Установлены этиологические аспекты и коморбидные состояния, способствующие формированию кардиального синдрома Х, которые чаще выявлялись у лиц старше 50 лет, преимущественно у женщин (73,3%), и ассоциировался с тревожно-депрессивными расстройствами (68,8%), заболеваниями ЖКТ (36,6%), эндокринопатиями (28,8%), заболеваниями позвоночника (25,0%), сахарным диабетом, климактерическим периодом (по 20,0%) и артериальной гипертензией (11,6%).
- Установлены особенности клинического течения и клинико-временные диагностические критерии, специфичные для Х-синдрома: различная продолжительность болевого синдрома, вариабельность переносимости физической нагрузки, различный по качеству и продолжительности эффект нитратов (вплоть до полного отсутствия), различный возраст появления первых приступов (для ИБС 52,5 лет, для Х-синдрома 44,5 лет, средней продолжительностью болезни (3,2 и 6,5 лет).
- Впервые дана оценка нагрузочным и фармакологической пробы в совокупности с показателями липидного обмена и гомоцистеина в плане возможности диагностики и верификации КСХ. Установлено, что при КСХ повышается глобальная сократимость миокарда за счёт увеличения сегментов нормокинеза и снижения ИСЛЖ, тогда как при ИБС – вследствие синдрома «межкоронарного обкрадывания» за счёт роста ИСЛЖ, зон гипокинеза и акинеза, а также изменений уровней гомоцистеина и липидов крови.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. При выполнении диссертационных исследований выявлены наиболее информативные аспекты диагностики кардиального синдрома Х и основные коморбидные состояния во взаимосвязи с клинико-лабораторными и инструментальными данными.

- Установлена частота кардиального синдрома Х в структуре ИБС за последние пять по данным обращаемости и выполненным коронарным ангиографиям.
- Установлены клинические особенности и критерии дифференциальной диагностики кардиального синдрома Х, что позволяет на ранних стадиях установить диагноз.
- Для достоверной верификации синдрома внедрён метод фармакологической пробы с дипиридамом на основе стресс-эхокардиографии с анализом сократимости сегментов миокарда, что позволяет избежать ложноотрицательные результаты болевого синдрома стенокардитического типа в области сердца.

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику отделения хронической ишемической болезни сердца Республиканского клинического центра кардиологии, а также используются в учебном процессе кафедр внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино и ГОУ «ИПОвСЗРТ».

Положения, выносимые на защиту:

1. Выявлено, что в кардиологической практике Республики Таджикистан встречаются пациенты с болевым синдромом в сердце на фоне интактных коронарных артерий, без клинико-морфологических признаков атеросклероза и представлены разнородной группой в общем патологическим состоянием, именуемым кардиальный синдром Х.

2. Определено, что у пациентов с кардиальным синдромом Х в большинстве случаев сопровождается сопутствующая патология и коморбидные состояния, усугубляющие клиническое течение заболевания.

3. Установлено, что кардиальный синдром X характеризуется специфическими клинико-временными и диагностическими (стресс-эхокардиографии с визуализацией сегментов-сократимости, фармакологические пробы) критериями.

Степень достоверности результатов Исследования представляют собой проспективные и ретроспективные исследования, основанные на современных методах исследования. Достоверность результатов диссертационного исследования основана на достаточном объёме и количестве практических наблюдений, современной методологией обследования и методов исследований в кардиологии. Все исследования подвергнуты статистической обработке и подкреплены данными стресс-эхокардиографии, данными коронарной ангиографии и современными лабораторными показателями. Заключение и рекомендации, сформулированные в ходе исследований отражены достоверными фактическими данными, представленными в приведённых таблицах и на рисунках. Все исследования выполнены в соответствии нормами и правилами этического комитета.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа посвящена разделам внутренних болезней кардиологии. В исследованиях основной упор сделан на проблему синдрома X в аспекте сопутствующей патологии и коморбидных состояний и соответствуют паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 3.1.4. Внутренние болезни: подпункты 3.4. Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов; 3.7. Расстройства функций внутренних органов, как у больного, так и у здорового взрослого человека. Содержание диссертации, а также выполненные исследования отражают различные разделы внутренних болезней. Все научные положения, выводы и рекомендации по практическому применению также соответствуют разделам внутренних болезней.

Личный вклад соискателя. Автор диссертационной работы принимал непосредственное участие в стационарном обследовании и лечении пациентов. Им самостоятельно проведён анализ и интерпретация полученных результатов и анализ литературных источников. Инструментальные исследования, клиническое обследование проведены лично автором. Написание диссертационной работы и научных статей принадлежит автору.

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов. Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на научной практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Инновации в медицине: от науки к практике», (Душанбе, 2023 г.); на съезде кардиологов Республики Узбекистан «Превентивная кардиология: от первичной профилактики до кардио-реабилитации» (Ташкент, 2023 г); на конференции кардиологов РТ «Здоровое сердце: вызовы и пути их решения» (Душанбе, 2024); на II Международном медицинском конгрессе стран Шанхайской Организации Содружества (Ташкент, 2025), на 73-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и образование для здоровья нации» (Душанбе, 2025).

Публикации по теме диссертации. Результаты диссертационных исследований опубликованы в 10 научных работах. Из них 4 статей опубликованы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан для публикации основных результатов диссертационных работ.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 151 страницах компьютерного текста (Time New Roman-14; абзац-1,5). Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы (глава 1), материалов и методов исследования (глава 2), включающих специальные и инструментальные методы, 3-х глав результатов собственных исследований, обсуждения

результатов (глава 6), заключения и списка литературы, включающего 128 источника (из них 96 на русском и 32 на иностранных языках). Диссертационная работа иллюстрирована 13 таблицами и 13 рисунками.

ГЛАВА 1. КАРДИАЛЬНЫЙ X-СИНДРОМ – ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ

1.1. Современные аспекты этиопатогенеза и патофизиологии кардиального синдрома X

В Республике Таджикистан проблема заболеваемости сердечно-сосудистой патологией занимает ведущее место, а в структуре летальных исходов достигает доминирующего положения, составляя более 52% [91, с.318]. За последние годы возрастает число сердечно-сосудистых заболеваний смещаясь в сторону атипично протекающих клинических проявлений заболевания. Так, по мнению ведущих кардиологов высокая степень сердечной-сосудистых катастроф в большей степени обусловлена психосоциальным статусом населения. Тревожно-депрессивные состояния, негативные и отрицательные психоэмоциональные факторы, несомненно, отражаются на функции всех систем и органов организма [26, с.25]. В первую очередь множество авторов отмечает негативное влияние тревожных и депрессивных состояний на состояние головного мозга, что увеличивает риск и вероятность функционирования сердечно-сосудистой системы [76, с.50]. По мнению исследователей в области депрессивных состояний: «Выявление депрессии после ИМ позволяет с большой долей вероятности прогнозировать развитие повторного кардиального события, летальный исход из-за болезни сердца или всех причин». [18, с.64].

Так, обращение к малоизученным аспектам ИБС, атипичным формам её проявления обусловлено целым рядом причин, среди которых наиболее важное место отводится социально-экономическим проблемам, высокому уровню инвалидизации населения вследствие психоневрологических расстройств. По данным анализа авторы считают: «Показатели частоты распространения тревожных расстройств у населения варьируют от 0,6% до 2,7% и даже до 10,4%». [44, с.59].

Выполнение точных алгоритмов диагностического поиска, инструментальных методов исследования позволяет нередко утверждать о наличии болевого синдрома на фоне практически здоровых коронарных артерий [77, с.129]. В контексте важен результат Сумина А.Н.: «....из 151 пациента с интактными артериями, включённых в исследование, микрососудистая стенокардия по результатам инвазивных тестов выявлена в 52%, вазоспастическая стенокардия - в 17%, сочетание микрососудистой и вазоспастической стенокардии — в 20%». [77, 132]. По данным официальной статистики только каждый четвёртый пациент имеет атеросклеротические поражения, что обуславливают болевой синдром. Другая часть пациентов зачастую имеют неизменённые или малоизменённые коронарные артерии [80, с.50]. Общая совокупность таких пациентов с неизменёнными коронарными артериями составляет за год массивную популяцию. В данном аспекте нередким явлением в кардиологии многих стран мира стала появляться клиническая картина стенокардии на фоне неизменённых коронарных артерий, которые в литературе именуются «микрососудистой стенокардией» или кардиальным синдромом Х [74, с.5]. Более точное определение синдрому высказывает Бугова Л.А.: «Кардиальный синдром Х – это патологическое состояние, характеризующееся наличием признаков ишемии миокарда на фоне отсутствия атеросклероза коронарных артерий и спазма эпикардиальных венечных артерий на коронарографии (признаки ишемии миокарда: типичные приступы стенокардии и депрессия сегмента $ST > 1,5$ мм более 1 мин, установленная при 48-часовом мониторинге)». [11, с. 64].

Надо также отметить, что нередко в практической кардиологии даже стентирование или выполнение оперативных вмешательств на сердце не всегда гарантирует полное исчезновение болевого синдрома. Это авторы объясняют следующими аспектами: «При проведении КАГ оценивают состояние коронарного русла до третьего порядка и анализируют локализацию, выраженность, распространённость поражения, а также

наличие коллатерального кровотока». [23, с.139]. С другой стороны, экономический аспект становится велик, поскольку процедура коронарографии обходится для здравоохранения в целом значительными финансами. Заключение авторов по данному аспекту говорят следующее: «По данным коронарографии в группе необоснованной реваскуляризации достоверно чаще выявляли значимые стенозы коронарных артерий – 80,9% против 24,1% в группе консервативной терапии ($p < 0,001$)». [49, с.46]. Следовательно, лечение таких пациентов становится зачастую длительным и сложным занятием. Среди современных препаратов авторы рекомендуют ивабрадин и делают следующее заключение: «Ивабрадин является специфическим ингибитором If-канала, который действует путем прямого ингибирования активности синоатриального узла». [40, с.22]. Если лечение других форм ИБС (безболевых форм ишемии, стенокардии напряжения, вазоспастической стенокардии) патогенетически обосновано и имеет целый ряд критериев и установленных протоколов, то лечение кардиального Х-синдрома по сегодняшний день является сложной задачей, а прогноз и исход таких состояний может быть однозначно неблагоприятным и выражаться в формировании инфаркта миокарда, внезапной смерти и других сложных осложнений [39, с.80]. В этой связи профилактика и диагностика таких состояний является успехом лечения и большинство исследователей придерживаются мнения: «Медикаментозное лечение КСХ, согласно европейским рекомендациям (ESC, 2013), включает препараты, традиционно используемые при ИБС: бета-блокаторы, нитраты, антагонисты кальция, статины». [38, с.36].

В клинической практике различных центров данную форму заболевания именуют под различными терминами. Так, часть авторов указывает: «В российских и европейских рекомендациях по стабильной ИБС предлагается в подобных случаях использовать термин МСС, который и употребляется наиболее часто в последнее время, в том числе в клинической практике». [40, с.16]. Тем временем авторы указывают, что: «Тем не менее,

по разным данным, примерно у половины пациентов со стабильной стенокардией, которым проводится диагностическая коронарная ангиография (КАГ), и у 10–20% пациентов с острым коронарным синдромом выявляются неизменённые или малоизменённые (менее 50% сужения просвета сосуда) коронарные артерии». [40, с.16]. Патогенетическая основа формирования кардиального Х-синдрома сложная и по сегодняшний день спорная. Часть авторов считает патогенезом Х-синдрома наличие ишемии, другая часть считает это снижением вазодилатационного резерва, либо с микрососудистым спазмом. Большая часть авторов склонны считать, что это пациенты, не имеющие метаболических доказательств ишемии, но с повышенным восприятием боли [62, с.90]. Долгие исследования по патогенезу позволили исследователям высказать своё мнение: «Также предполагается, что МСС может возникать в результате функциональной или структурной дисфункции коронарной микроциркуляции при специфических заболеваниях сердца и сосудов, например при кардиомиопатии, сочетаться с ИБС на фоне коронарного атеросклероза или при системных заболеваниях, например в связи с аутоиммунными заболеваниями, коллагеновыми заболеваниями, артериальной гипертонией, и в таких случаях она определяется как вторичная МСС». [40, с. 16-17]. Другие авторы об этом пишут: «Существует множество гипотез, объясняющих патогенез стенокардии при КСХ. Каждая из них определяет одно из ведущих звеньев в развитии болезни, но не может объяснить её полностью. Неясны и причины клинических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта и других органов и систем». [32, с.4].

Учитывая вышеизложенные аспекты нами проведено обследование данных пациентов. Тем временем сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться в числе первостепенных проблем современной практической и научной кардиологии, поскольку являются основной причиной инвалидности и смертности и особенно в пожилом возрасте [57, с.59]. За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в

диагностике, лечении и профилактике множества прежних кардиальных заболеваний. Однако, эпидемиологические рандомизированные исследования отмечают рост числа новых этиологических факторов риска формирования кардиальной патологии, а также условий для нагрузки углеводами [71, с.25]. В современной медицине к числу таких факторов стали относить электромагнитное излучение, влияние экологических факторов, а также излучения мобильной частоты и многие другие [92, с.55]. Не последнее место отводится нарушениям метаболического типа, которые в конечном итоге сводятся к появлению стойкой артериальной гипертензии или ишемическо-дистрофических процессов в миокарде с последующим снижением аденозин трифосфорной кислоты. В данном плане авторы считают: «Исчезновение АТФ ведет к быстрому набуханию (отеку) клетки - одному из ранних проявлений ишемического повреждения. Отек клетки обусловлен нарушением регуляции объема клетки плазматической мембраной». [27, с.18]. По этой причине в лечении данного контингента больных рекомендуется никорандил и об этом авторы пишут следующее: «Недавно был уточнён механизм антиангинального действия этого препарата, который, кроме того, что обладает свойствами, присущими органическим нитратам, также активирует АТФ-зависимые калиевые каналы». [40, с.20].

Нередко даже в специализированных клиниках мира диагностика таких заболеваний вызывает трудности и по этой причине применяют магнитно-резонансные виды исследований и сцинтиграфию [29, с.105-107; 36, с.55; 64, с.40]. Большая часть исследователей считает наиболее важным оценку коронарного кровотока [37, с.6]. В данном аспекте часть авторов рекомендуют следующие исследования: «Для неинвазивного определения резерва коронарного кровотока возможно использование трансторакальной доплер-стресс-эхокардиографии передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии с измерением диастолического коронарного кровотока после внутривенного введения аденозина и в состоянии покоя». [40, с.18].

В числе заболеваний сердца важное место отводится заболеваниям с проявлением болевого синдрома в сердце, а также ишемической болезни сердца (ИБС) при различных видах дислипидемии и углеводной концентрации с изменёнными климатическими условиями и возрастными аспектами [83, с.47]. Современное течение ИБС по наблюдениям практических кардиологов приобретает атипичные клинические варианты течения. Не всегда типичный болевой синдром купируется нитратами, а зачастую самостоятельно проходит, тогда как ЭКГ диагностика может не иметь выраженных изменений [85, с.321]. Ряд авторов о клинике КСХ пишет: «Обращает на себя внимание частое сочетание приступа боли в груди с нарушениями со стороны других органов и систем, чаще всего желудочнокишечного тракта и центральной нервной системы». [32, с.4].

По эпидемиологическим данным во всем мире регистрируется рост числа таких пациентов и составляет 10–20%. По описаниям авторов пациентам с выраженными болевыми приступами проводится диагностическая коронарография, которая не выявляет ишемических и атеросклеротических процессов в сосудах. В этой связи часть практических кардиологов и врачей смежных специальностей считают, что такие боли могут возникать на основе некоронарогенных факторов т.е. некардиальные болезни [86, с.12]. По данным ряда авторов заболеваемость КСХ составляет: «Распространённость заболевания составляет 37 на 100 тыс. населения. Чаще болеют мужчины. Типичными признаками являются кардиомегалия, выявленная на эхокардиографии (ЭхоКГ), сниженная фракция сердечного выброса и увеличенный конечный диастолический объем». [33, с.18].

За последние годы в странах европейского союза за год насчитывается более 1,5 миллионов выполненных коронарографий оценки болей в груди, похожих на стенокардию. Как отмечает большинство авторов у большинства из этих пациентов не диагностируется ИБС, а коронарные артерии остаются интактными. По поводу ошибочных мнений и заключений практических врачей исследователи делают следующее заключение: «В целом из всех

ошибочных оценок чаще всего ССР был переоценён (39,5%), чем недооценён (29,5%). Также ошибки применимости шкал были выявлены в 31% от всех неверных оценок». [22, с.72]. В таком случае более 25% пациентов классифицируются как «ангиографически нормальные» т.е. без визуализации окклюзированных артерий.

Одним из первых кардиологов, который описал данные состояния был Кемп и в 1967 году и классифицировал их как «кардиологическим синдромом Х» (КСХ) [59, с.290, 111]. По сегодняшний день нередко к практическим врачам различных специальностей обращаются данные пациенты с типичными проявлениями болевого синдрома. Большинство из этих пациентов имеют нормальные показатели липидов и морфологически не изменённые коронарные артерии. Позже такие состояния врачи стали определять как: «обструктивная ишемическая болезнь» и для неё включали депрессию сегмента ST более 1 мм при нагрузке [5, с.555]. В прошлые годы всех пациентов с подозрением на КСХ направляли на КАГ и в среднем по мировой статистике у 41% женщин и 8% мужчин была выявлена незначительная эпикардальная ишемическая болезнь сердца [105; 114].

Российские авторы цитируют следующие данные: «Примерно 31–45% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), включая пациентов со стенокардией напряжения, нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда (ИМ), страдают от клинически выраженных симптомов депрессии». [18, с.64]. В данном аспекте все авторы сходятся во мнении, что Х-синдром связан с формированием различных этиологических причин и широким спектром клинического варианта течения, что в конечном итоге определяет прогноз и исход заболевания [4, с.679]. С первых дней заболеваний многие врачи отмечают отличительные признаки болезни и описывают: «Установлено, что больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами характеризуют повышенный уровень активности и агрессивности, эмоциональная неустойчивость, а также ипохондричность, сниженное настроение, переживание дискомфорта». [44, с.61]. Кардиальный синдром Х

связан с широким спектром клинических характеристик, которые могут указывать на различия в причинах заболевания и определять исход для пациента [Гуревич, М.А., с.46]. Диагностическая классификация пациентов с КСХ варьируется в зависимости от клинических проявлений. Существует группа пациентов, характеризующаяся нарушением капиллярной функции, которая проявляется двумя основными формами: уменьшением резерва вазодилатации или наличием спазма микрососудистого русла. Отдельную категорию составляют пациенты с повышенным болевым порогом, у которых отсутствуют метаболические маркёры ишемии. [14, с.55].

Во многих странах мира за последние годы увеличивается число пациентов с КСХ. Это обстоятельство большинство практиков связывает с увеличением числа факторов риска, среди которых климатические изменения, экологические загрязнения, нарушение питания и т.д [73, с.28]. По данным статистики в США среди почти 400 000 пациентов, которым проводилась коронарная ангиография, только у 39,2% не было признаков эпикардиальной ИБС. Помимо этого даже при назначении адекватной терапии и реваскуляризации сосудов у большей части пациентов болевые ощущения сохранялись, существенно снижая качество жизни. По мнению авторов, причинами «отрицательного результата КАГ» может стать преходящая вазоспастическая стенокардия. Анализ историй болезней таких пациентов в кардиологических отделениях является «стабильный коронарный синдром». Другие авторы такие состояния рекомендуют рассматривать как «необструктивную болезнь коронарных артерий» [8, с.8]. Критериями современной микроциркуляции является трабекулярную сеть артериол и микрососудов в миокарде составляет диаметр ≤ 400 мкм. Именно данный диаметр по мнению специалистов является конечным путём доставки крови к миокарду [31, с.47; 48, с.38]. Вполне понятно, что до такого диаметра коронарная ангиография не возможна, а возможность последней визуализации составляет диаметр сосуда 0,5 мм. В этой связи для практической кардиологии возникает проблема поиска достоверных методов

диагностики КСХ и его отличия от ИБС. Сложное переплетение возможных усугубляющих факторов КСХ и мультиморбидности ставит данную задачу в число первостепенных, поскольку позволит существенно сократить число ангиографических процедур. Для практического здравоохранения в общем масштабе это сократит финансовые расходы республики.

При микроциркуляторных нарушениях и формировании ИБС визуализация коронарных артерий во время проведения ангиографических исследований возможно только при поражении эпикардиальных артерий, а микроциркуляторное русло остаётся невидимым [54, с.4]. По этой причине, когда речь идёт о неизменённых коронарных артериях имеется ввиду только эпикардиальные артерии, тогда как микроциркуляция может быть поражена атеросклеротическими бляшками и это понятие в кардиологии может быть относительным. Интересные данные о плотности сосудов в миокарде опубликованы Дмитриевым И.В., который описал: «В одном из исследований сравнивалась плотность сосудов в миокарде умерших больных с разными сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них. При артериальной гипертензии средняя плотность сосудов была 848 сосудов/мм² (в группе без сердечно-сосудистых заболеваний она была 1615 сосудов/мм²)». [31, с.47].

Ряд авторов, отмечая роль воспаления и эндотелиальной дисфункции в патогенезе кардиогенного синдрома Х считают, что КСХ, определяемый как типичная боль в груди как при стенокардии, положительная реакция на стресс-тест с физической нагрузкой и нормальные результаты коронарной ангиографии, включает пациентов с различными патогенетическими механизмами [118]. Среди таких механизмов авторы выделили кальцинирование, которые цитируют свои исследования: «Даже если у пациентов с КМБ нет обструктивного атеросклероза эпикардиальных КА, то 70-80% этих больных имеют признаки диффузного необструктивного атеросклероза или кальцификации коронарных артерий». [31, с.46]. Продолжение данные исследований нашли своё отражение в следующем высказывании авторов: «Таким образом, уже на самых начальных этапах

патобиохимического каскада, запущенного дефицитом макроэргов, начинается процесс внутриклеточного накопления кальция, являющийся одним из ключевых механизмов запуска как некротической, так и программированной смерти нейрона». [27, с.17].

Предполагается, что в патогенезе синдрома играют роль как сердечные, так и несердечные механизмы, и показано, что синдром связан с ишемией миокарда, по крайней мере, у части пациентов. У пациентов с КСХ были выявлены дефекты перфузии миокарда, нарушения насыщения кислородом коронарного синуса и изменения рН, продукция лактата в миокарде и стресс-индуцированные изменения высокоэнергетического фосфата в сердце, что указывает на ишемическое происхождение их симптомов. Микрососудистые нарушения, часто вызванные эндотелиальной дисфункцией, по-видимому, являются причиной ишемии миокарда у этих пациентов. Так, авторы считают: «Повреждённые эндотелиоциты на фоне воспаления в сосудах не только снижают порог вазоспазма и тромбообразования, но и могут разрушаться с последующим фиброзом на их месте. Этот процесс играет роль и в ремоделировании сердца». [31, с.44]. По данным Gil-Ortega Ignacio et al., ишемия сердца документирована примерно у 25% пациентов с КСХ и связана с эндотелиальной дисфункцией и нарушениями микрососудистой вазодилатации. Предполагается, что повышенный уровень эндотелина-1, мощного вазоконстриктора, играет патогенетическую роль. Воспалительные механизмы и эндотелиальная дисфункция на уровне коронарной микрососудистой сети, по-видимому, играют важную роль в патогенезе КСХ [16, с.90; 128.]. Исследования авторов позволили им высказаться: «Это приводит к изменению структуры и функции эндотелия, в т.ч. и в коронарном МЦР и по принципу порочного круга это приводит к тому, что изменения эндотелия микрососудов могут способствовать дальнейшему прогрессированию системного воспаления и атерогенезу в крупных сосудах». [31, с.46]. Что же касается именно патогенеза влияния эндотелия на КСХ автору пишут: «Следствием эндотелиальной дисфункции мелких

артерий миокарда может быть нарушение их дилатации при физической нагрузке, нарушение ауторегуляции коронарного кровотока с развитием синдрома внутреннего обкрадывания и снижением субэндокардиального кровотока, а также развитие стойкого сосудистого спазма». [34 с.74].

Recio-Mayoral A. et al. считают, что воспаление и микрососудистая дисфункция играют важную роль в патогенезе ишемии миокарда у пациентов с кардиальным синдромом X без традиционных факторов риска ишемической болезни сердца. Авторы обследовали 21 пациента данной когорты (возраст 52 ± 10 лет; 17 женщин). Пациенты были заранее разделены на 2 группы в зависимости от концентрации С-реактивного белка (СРБ) на момент начала исследования (т.е. ≤ 3 или > 3 мг/л). По полученным результатам коронарный кровоток был незначительно снижен у пациентов с КСХ по сравнению с контрольной группой ($2,77 \pm 0,80$ против $3,38 \pm 0,80$; $p=0,02$). У пациентов с уровнем С-реактивного белка (СРБ) > 3 мг/л наблюдалось более выраженное нарушение коронарного резерва ($2,14 \pm 0,33$ против $3,16 \pm 0,76$; $p=0,001$) и более выраженные ишемические изменения на электрокардиограмме при введении аденозина, чем у пациентов с более низким уровнем СРБ. Так, у пациентов с КСХ и повышенным уровнем С-реактивного белка наблюдалось значительное снижение коронарного кровоснабжения по сравнению с контрольной группой, что указывает на роль воспаления в модуляции микрососудистых реакций коронарных артерий у пациентов с КСХ [119]. В данном аспекте профессор Жиляев В.Е. утверждает: «Действительно, у пациентов с КСХ по сравнению со здоровыми лицами отмечается повышение уровня маркеров воспаления: Среактивного белка, лейкоцитов, моноцитов». [34, с.75].

Особую актуальность для практической кардиологии приобретают лица женского пола в климактерическом периоде, поскольку установление достоверности болевых приступов за грудиной определяется тремя вопросами: 1] неангинальная боль; 2] атипичная стенокардия, в том числе вазоспастическая; 3] сердечный [кардиальный] синдром X [30, с.91].

По данным литературы риск развития КСХ у лиц женского пола намного выше по сравнению с мужчинами и особенно в климактерический период. Кроме того, для пациентов имеющих депрессивные состояния увеличивают порог болевой чувствительности при КСХ [53, с.20]. Кроме того, при сопутствии с другими заболеваниями процесс по высказываниям авторов может усугубляться и чѐм пишет ряд авторов: «Вероятность неблагоприятного исхода ССЗ повышается, если депрессия сопровождается коморбидной патологической тревогой, которую связывают с рецидивами кардиальных событий и обусловленной ими смертностью». [18, с.65].

Исследования последних лет у пациентов с КСХ установлено, что при наличии множества факторов риска тяжесть течения КСХ напрямую зависит от степени нарушений эндотелиальной функции. Это утверждение в большей степени относится к женщинам (приблизительно 70%) в постменопаузе [125].

В климактерическом периоде по мнению большинства авторов возникает дефицит эстрогенов, который нарушает баланс вазосуживающего и расширяющего эффекта эндотелиальных маркеров [82, с.62] Как следствие нарушения данного баланса способствуют нарушению реологии крови, тромбоза микроциркуляции и сосудосуживающего эффекта. Не менее важным при данном процессе имеются нарушения психовегетативного и эмоционального типа, что усугубляет клиническое течение Х-синдрома [84, с.79]. По наблюдениям врачей кардиологов многих мировых клиник именно у таких пациентов регистрируется полная резистентность к нитроглицерину и появлению атипичных болей в грудной клетке.

Исследования также выявили гендерные и половые различия в патофизиологических процессах, клинической картине, методах диагностики и прогнозах у пациентов, поступающих с жалобами на боль в грудной клетке. Предполагается, что эти расхождения обусловлены как биологическими факторами, связанными с половыми гормонами и особенностями нейрофизиологического восприятия боли, так и социокультурными аспектами, включая социально-экономический и психологический статус,

которые могут оказывать дополнительное влияние на динамику заболевания [51, с.34]. Ряд авторов провели исследования в области психологии и высказались по данному вопросу: «В отечественных исследованиях установлено, что такие психологические особенности, как агрессия, враждебность, депрессия, чувство обиды, у большинства пациентов с ИБС возрастают соответственно увеличению тяжести клинической формы болезни, одновременно являясь следствием тяжёлой соматической патологии (соматопсихические влияния) и психологическими ФР развития негативной клинической динамики заболевания (психосоматические влияния)». [44, с.61]. У женщин, проходящих обследование по поводу предполагаемых ишемических симптомов, «нормальный» диагноз встречается в пять раз чаще, чем у мужчин. По данному аспекту имеются высказывания авторов: «У женщин, обращающихся к врачу с болевым синдромом с подозрением на стенокардию, при проведении КАГ в 5 раз чаще, чем у мужчин, выявлялись нормальные или малоизменённые коронарные артерии». [40, с.17]. Этим женщинам часто ставят диагноз «кардиальный синдром Х», также известный как микрососудистая стенокардия (МСС). Часть авторов считают, что: «Термин «микрососудистая стенокардия», согласно рекомендациям ESC предлагается использовать у той части больных с КСХ, у которых доказано наличие микрососудистой дисфункции». [34, с.73]. МСС определяется как стенокардия, вызванная аномалиями мелких коронарных артерий, и характеризуется болью в груди при физической нагрузке и признаками ишемии миокарда при неинвазивном стресс-тесте, хотя коронарные артерии могут выглядеть нормальными или почти нормальными при ангиографии. Анализ процедур стресс тестов позволил авторам сделать заключение: «Документальное подтверждение ишемии по результатам стресс-теста имелось только у 4 из 110 больных (3,6%), у остальных результат сомнительный или отрицательный». [49, с.48].

Пациенты с МСС часто остаются без внимания из-за предположения о благоприятном прогнозе. Однако МСС имеет важное прогностическое

значение, и правильная диагностика необходима для облегчения симптомов пациентов и улучшения клинических результатов.

Преобладание женщин в постменопаузе среди пациентов с КСХ указывает на потенциальную патогенетическую роль эстрогенного дефицита. Этот гормон, как известно, влияет на эндотелиальную функцию и болевую чувствительность [83, с.47]. В контексте стенокардии у женщин с нормальными результатами коронарной ангиографии, ишемия миокарда, обусловленная микрососудистой дисфункцией, рассматривается как один из вероятных механизмов развития заболевания. При этом механизм благоприятного действия эстрогена, будь то прямое вазодилатирующее влияние на коронарные артерии или эндотелий-зависимый эффект, остаётся предметом исследований. Рецепторы эстрогена, экспрессирующиеся в клетках сердечно-сосудистой системы, модулируют вазомоторный тонус посредством быстрого, негеномного сосудорасширяющего эффекта, проявляющегося в течение минут после введения, и более медленного, геномно-зависимого воздействия на сосудистую стенку. Исследования в данном направлении позволили авторам сделать заключение: «У женщин с КСХ симптомы появляются, как правило, в перименопаузе или менопаузе, между 40 и 50 годами». [40, с.17].

Анализ данных крупного инвазивного исследования показал, что у двух третей всех пациентов с болью в груди и необструктивной ИБС присутствует та или иная форма микрососудистой дисфункции. Во всех выделенных группах женщины преобладали над мужчинами (56–82%). Диабет встречался редко во всех группах (7–12%), тогда как артериальная гипертония и гиперлипидемия были представлены в большей степени. В многофакторном анализе единственным независимым предиктором нарушения микроциркуляторной функции оказался возраст [119]. Исследования в данной области повышения сахара крови цитируют: «Почти 80% значений концентрации глюкозы, измеренных с помощью непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ), лежат в диапазоне 3,3–5,5 ммоль/л,

около 20% – в диапазоне 5,6–7,8 ммоль/л, более высокие значения составляют около 1%». [43, с.80].

При этом в различных источниках отмечается, что боль в груди является наиболее распространённым симптомом острого коронарного синдрома у пациентов обоих полов. Хотя женщины чаще обращались за помощью без боли в груди, чем мужчины, отсутствие этого симптома не было связано с тяжестью ишемической болезни сердца. Поэтому необходимо оценить эффективность стратегий, в которых особое внимание уделяется симптомам, не связанным с болью в груди. В последние годы доброкачественность клинического течения КСХ становится все более сомнительной. В кардиологии имеет место мнения авторов о том, что неблагоприятный прогноз зачастую связан с нарушениями эндотелиальной функции, эндокринопатиями, нарушениями психоневрологического типа, эстрогенной и гормональной перестройкой организма и другими коморбидными состояниями [45, с.15]. Все эти нарушения в конечном итоге авторы связывают с патогенетической потерей ацетилхолин-индуцированной коронарной вазодилатацией. Данные предположения были подтверждены экспериментальными исследованиями, о которых авторы высказываются: «Экспериментально при коронарной обструкции выявлено более выраженное снижение субэндокардиального кровотока и сократительной способности этих участков по сравнению с субэпикардиальными зонами, что может объяснять их более существенное повреждение при ишемии». [31, с.41].

В научном сообществе продолжается дискуссия относительно точной классификации и диагностических критериев кардиального синдрома Х (КСХ), что обусловлено многообразием его клинических проявлений. В медицинской литературе существуют две основные концепции: согласно первой, КСХ представляет собой специфическую форму ишемической болезни сердца, характеризующуюся микроциркуляторными нарушениями. Альтернативная точка зрения рассматривает данное состояние как отдельную

нозологическую единицу, имеющую сходство со стенокардией, но при этом сохраняющую нормальную структуру эпикардиальных артерий [8, с.10].

В современной медицинской литературе КСХ классифицируется как особая форма хронической стенокардии. Диагностика данного состояния в XXI веке основывается на чётко определённых критериях, включающих два ключевых компонента. Первый – наличие симптоматики миокардиальной ишемии, проявляющейся в виде стенокардии напряжения, стенокардии покоя или их эквивалентов. Второй – отсутствие обструктивных изменений коронарных артерий, что подтверждается как при проведении мультиспиральной компьютерной томографии, так и при инвазивной коронарной ангиографии [65, с.125; 115]. Морфологические исследования позволила авторам установить, что: «При световой микроскопии у 95% этих пациентов выявлена гипертрофия миокарда, склероз мелких артерий и артериол с разрастаниями вокруг них соединительной ткани. При электронной микроскопии в капиллярах отмечалось набухание ядер эндотелиоцитов и неравномерное сужение просветов мелких артерий и артериол из-за пролиферации и деформации лейомиоцитов». [31, с.45].

По этой причине в литературе большинство авторов предлагают различать формы ИБС и о чём пишут: «Поэтому выделяют обструктивную форму ИБС и необструктивную форму ИБС. Обструктивной формой ИБС в большинстве исследований считают наличие стеноза левой главной коронарной артерии на 50 и более процентов или стеноз крупного эпикардиального сосуда (диаметр которого составлял более 2,0 мм) на 70% и более». [31, с.40].

Диагностика ишемии миокарда основывается на комплексе объективных критериев, включающих выявление ишемического смещения сегмента ST при ангинозных приступах, возникновение болевого синдрома при стресс-тестах, характерные электрокардиографические изменения, а также обнаружение обратимых нарушений перфузии миокарда и патологической кинетики сердечной стенки [60, с.27]. В тоже время

результаты тестов позволили авторам сделать заключение: «Положительный результат стресс-теста по критерию индуцированного нарушения локальной сократимости (НЛС) миокарда имеет достаточную чувствительность (80%) и специфичность (83%) для выявления обструктивной коронарной болезни сердца (обКБС), однако данные значения получены для пациентов с хроническим коронарным синдромом». [1, с.84].

Микроваскулярная дисфункция подтверждается наличием специфической триады признаков: редукцией коронарного резерва, замедлением коронарного кровотока и наличием микроваскулярного спазма [6, с.13]. Данные критерии формируют основу современного диагностического подхода. По сегодняшний день в литературных публикациях ведутся споры о этиологических причинах заболевания, которые не увенчались единым мнением авторов. Большинство исследователей считают, что основным нарушением в формировании КСХ является нарушение эндотелиальной дисфункции и особенно вазодилатирующих процессов. В большей степени данное положение авторы относят к сосудам мелкого калибра, расположенные в микроциркуляторном русле кардиомиоцитов [17, с.90]. С физиологической точки зрения при повышении потребности миокарда в крови и кислороде, при физических усилиях происходит расширение сосудов мелкого и крупного калибра, артериол. Однако, этот процесс не относится к сосудам дистальных отделов сердца (т.е. микроциркуляторному руслу). Неизбежное формирование гипоксии вынуждают кардиомиоциты переходить на анаэробный гликолиз. Избыточное накопление продуктов-лактата обладают раздражающим действием на нервные окончания, что приводит к развитию ангинозных приступов [3, с.90]. Хотя и не существует единого мнения о этиологических факторах Х-синдрома, то последние исследования предполагают формирование нескольких патологических состояний, обуславливающих болевой синдром по типу сопутствующих и коморбидных патологий [68, с.39]. Множество и разнообразие гипотез и теорий Х-синдрома

рассматривает этиологию с позиций нарушений вегетативно-нервного баланса, нарушений со стороны функции эндотелий, микроэлементного баланса и других состояний. О разнородности клинической картины авторы высказываются: «Доказано, что в генезе клинических проявлений ИБС у данной категории больных лежат механизмы иного рода, чем при атеросклеротической стенокардии». [32, с.3].

Структурные и морфологические изменения в артериолах и сосудах. В данном случае врачи кардиологи считают, что мелкие артериолы при КАГ не визуализируются, тогда как могут иметь различные атеросклеротические изменения с окклюзией. Это состояние нарушает кровоснабжение отдельных участков миокарда и вызывать типичную стенокардию без подтверждения на ЭКГ и нагрузочных тестах [93, с.425]. По этой причине и существует следующие предположения авторов: «Наиболее правдоподобным и хорошо аргументированным представляется предположение о том, что коронарный синдром X в значительной части случаев является проявлением своеобразно протекающей формы атеросклеротического процесса, диффузно поражающего дистальные отделы коронарного русла». [34, с.74].

Нарушение функции эндотелия. Данные гипотезы находят своё научное подтверждение при исследованиях прямых маркеров эндотелиальной дисфункции. При нарушении функции эндотелия может развиваться как нарушение скорости доставки крови, так и реологические свойства крови вызывая недостаток кровоснабжения и соответственно патологические состояния в миокарде [90, с.10]. По мнению авторов, данное обстоятельство усугубляется и другими патохимическими процессами о которых авторы высказывают следующее: «При снижении уровня кровотока возникает первый критический уровень в виде торможения белкового синтеза. Дальнейшее снижение кровотока – второй критический уровень - приводит к активации анаэробного гликолиза и увеличению концентрации лактата, развитию лактат-ацидоза и тканевого цитотоксического оттенка». [27, с. 17.]

Симпатическая активация. Влияние избытка катехоламинов и чрезмерная симпато-активация патогенетически суживает артериолы и соответственно поступление крови к миокарду. Такие состояния наиболее часто встречаются у пациентов с тревожно-депрессивными состояниями, а также у лиц пожилого и старческого возраста с эмоциональной нестабильностью [42, с.20]. Исследования авторов в данном аспекте делают заключение: «Результаты метаанализа показали, что у пациентов с постинфарктной депрессией в 2,4 раза выше риск общей смертности». [18, с.64].

Микроэлементные нарушения и ионный дисбаланс. Дисбаланс ионов кальция, калия, марганца, натрия и других ионов при аномально выраженных концентрациях могут быть причиной нарушения транспорта кислорода и крови, являясь основной причиной стенокардии. В данном плане авторы высказывают заключение: «Дефицит макроэргических субстратов приводит к «обесточиванию» $Na^+ - K^+ - ATP$ азной ферментной системы, которая управляет энергозависимым ионным транспортом. Нарушение активного ионного транспорта обуславливает пассивный отток K из клеток, приток Ca^{++} , что приводит к деполяризации клеточных мембран». [27, с.17]

Аналогичные состояния множество авторов регистрируют при избыточном введении инсулина, избытке калия, нарушении баланса гормонов (эстрогена), климактерическом периоде [83, с.46; 58, с.117]. По вопросам инсулинорезистентности в литературе авторы высказывают следующее мнение: «Нарушение секреции или действия инсулина приводит не только к возрастанию среднего уровня глюкозы в крови, но и к увеличению периода и амплитуды постпрандиальных колебаний гликемии». [43, с.81].

Расстройство болевой чувствительности. В последние годы описаны пациенты с нарушением порога болевой чувствительности в сторону снижения. В такой ситуации субъективные симптомы потенцируются по причине усиленных физических нагрузок, эмоциональных переживаний, а

также сахарного диабета [63, с.25]. В данном аспекте исследования авторов говорят: «Согласно исследованиям, выраженные симптомы тревоги часто наблюдаются у пациентов с ССЗ, включая пациентов с ОКС, стабильной стенокардией или госпитализированных из-за различных кардиологических заболеваний». [18, с.64].

Атеросклеротические изменения сложно диагностировать в микроваскулярном русле. Авторы по данным аспектам пришли к следующему заключению: «Доказано, что наличие субклинического атеросклероза коронарных артерий (КА) даже в отсутствие клинических проявлений — независимый фактор высокого сердечно-сосудистого риска (ССР)». [23, с.137]. В данных случаях исследователи связывают эти состояния с «окислительным стрессом». Появление перекисления может быть основной причиной повышенного восприятия боли, что связано с хроническим сосудистым воспалением на фоне повышения жёсткости сосудистой стенки [81 с.34]. Так, исследования в области перекисления позволили сделать заключение: «М. Биленко и её сотрудники впервые показали, что перекисный процесс может усиливаться не только в условиях избыточного, но и в условиях сниженного содержания кислорода, возникающего в органах при ишемии, и доказали, что именно усиление перекисления мембран является одной из существенных причин их повреждения вовремя и после реоксигенации». [27, с.22].

Следовательно, на уровне микроциркуляции невидимые инструментальными методами исследования могут быть поражены атеросклерозом с выраженными процессами кальцификации [7, с.42]. Так, экспериментальными исследованиями авторы доказали неразрывность процессов атеросклероза и кальцинации и об этом пишут: «На моделях мышей показано, что крупные кальциевые отложения в интима поражённых атеросклерозом коронарных артерий могут быть опасны в отношении разрыва бляшки и развития последующего инфаркта миокарда (ИМ) [7, с.41]. По этой причине некоторые авторы в данном аспекте предлагают

специальные исследования о чём пишут: «Большое внимание в последнее время уделяется оценке коронарного кальциевого индекса (КИ). В ряде работ показано, что КИ, свидетельствующий о степени накопления кальция в артериях отражает прогноз ССЗ и непосредственно коррелирует с частотой и выраженностью коронарного атеросклероза». [23, с.139].

За последние 20 лет выполнены исследования утверждающие нарушения энергетического обмена в сердце с увеличением токсических субстратов. Современная научная литература демонстрирует отсутствие консенсуса относительно единой патогенетической модели, несмотря на многочисленные исследования этиологических факторов. В аспекте данного вопроса авторы утверждают: «Проникновение ферментов сквозь повреждённую клеточную мембрану, а затем в сыворотку крови позволяет клинически определять параметры смерти клетки. Например, сердечная мышца содержит трансаминазы, лактатдегидрогеназу и креатинкиназу. Повышение содержания этих ферментов в сыворотке крови является клиническим критерием инфаркта миокарда (смерти кардиомиоцитов)». [27, с.18].

На характер болевого синдрома оказывают влияние множественные патофизиологические механизмы, включающие эндотелиальную дисфункцию, воспалительные процессы, нарушения вегетативной иннервации и психологические факторы. По вопросам психологического статуса авторы цитируют: «Для больных ИБС характерен повышенный уровень дефицитарной агрессии, т.е. склонность подавлять свои агрессивные побуждения, либо недостаточно их реализовать в связи с отсутствием соответствующих поведенческих навыков». [44, с.61]. Не последнее место в психологическом равновесии имеют множество других факторов. Среди таких факторов исследователи указывают: «Доказана взаимосвязь принадлежности к рабочему классу, преждевременному завершение полного образования и высокого уровня артериального давления. Во всех случаях

смертей мужчины рабочих профессий и мужчины, не завершившие свое образование, умирали в молодом возрасте». [44, с.61].

Особого внимания заслуживает эндотелиальная дисфункция, которая рассматривается как ключевой патогенетический механизм развития КХС. Её возникновение обусловлено комплексом модифицируемых факторов риска, среди которых важную роль играют табакокурение, избыточная масса тела, нарушения липидного обмена в виде гиперхолестеринемии, а также системное воспаление. По мнению авторов такие состояние усугубляются у лиц женского пола. [21, с.104].

Так, увеличение показателей С-реактивного белка в плазме крови повышает риск нарушения функции эндотелия и напрямую обуславливает интенсивность болевого приступа и течения ИБС и КСХ. Кроме того, нарушения функции эндотелия является прямым фактором раннего развития атеросклероза с выраженным повреждением эндотелиальных клеток [75, с.10]. На доклинических стадиях заболевания появляются нарушения в микроциркуляторном русле с последующим нарушением вазопрессорных и вазодилатирующих аминов. Экспериментальными исследованиями авторами было установлено повышенное тромбообразование и высокая адгезия лейкоцитов, пролиферации гладкомышечных клеток в артериальной стенке крыс [89, с.70]. Исследованиями установлено, что у пациентов с КСХ во время ангинозных приступов происходит снижение дозирования фактора релаксации оксида азота и повышение эндотелина-1. Эти нарушения и обуславливают нарушения в микроциркуляторном русле сердца [55, с.39; 116]. По всей вероятности именно по этой причине авторы рекомендуют препараты улучшающие выработку оксида азота и высказываются о дозаторах азота: «В исследованиях было обнаружено, что небиволол увеличивает высвобождение оксида азота из сосудистого эндотелия и значительно улучшает РКК». [40, с.20].

Течение кардиального синдрома Х характеризуется значительной вариабельностью временных параметров, при этом без своевременной и

адекватной терапии заболевание может персистировать на протяжении нескольких лет. Выраженность и периодичность клинических проявлений определяется совокупностью факторов, включающих индивидуальные конституциональные особенности, наличие сопутствующей патологии, возрастные и гендерные характеристики, а также состояние эндокринной системы [50, с.80].

В литературных сведениях имеются сложности и противоречия учёных по многим аспектам КСХ и в том числе клинической картине. В первую очередь это объясняется трудностями полной и достоверной верификации болезни. Многие авторы придерживаются мнения о том, что наличие ангинозных приступов в области сердца не всегда может быть обусловлено атеросклеротическим поражением артерий и зачастую обусловлены наличием каких либо факторов риска или другими патологическими состояниями [72, с.185].

Поиск доказательств наличия только изолированного атеросклероза в мировой практике не нашли своего отражения. По этой причине пациенты с КСХ и выраженными кардиалгиями могли долгое время лечиться у врачей смежных специальностей. Согласно рекомендациям Европейского бюро кардиологов причиной таких состояний может быть и системные и аутоиммунные болезни, ГМЛЖ, заболевания соединительной ткани [69, с.55].

При лабораторном исследовании во время приступа определяется характерное повышение концентрации лактата в миокарде. Функциональные пробы демонстрируют специфические изменения: при проведении дипиридамового теста наблюдается отсутствие адекватного прироста коронарного кровотока в микроциркуляторном русле, что сопровождается усугублением ишемических проявлений и развитием торакалгического синдрома [127]. Диагностическую значимость также имеет эргометриновая проба, характеризующаяся снижением показателей сердечного выброса после введения тестового препарата. Ключевым признаком является наличие

характерного болевого синдрома в отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии. Дополнительным диагностическим критерием служит обнаружение ишемических изменений при проведении нагрузочной сцинтиграфии миокарда с использованием ^{201}Tl [36, с.157].

Комплексное обследование пациента требует проведения следующих диагностических мероприятий. Лабораторная диагностика таких состояний по рекомендациям ВНОК всегда должна включать общий анализ крови (исключить анемический синдром, воспалительные процессы) [67, с.110]. Также исследования включают исследования липидограммы и общего холестерина, определение уровня сахара крови, высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкинов, гомоцистеина, фибриногена и тромбоцитов. Поскольку фибриноген является белком острой фазы, его нарастание может происходить только на 4-5 сутки [121; 94, с.28].

Среди инструментальных методов исследования в обязательном порядке необходимо проведение ЭКГ, ЭхоКГ, а также расчёт глобальной и сегментарной сократимости миокарда. Это обстоятельство авторами обосновывается нарушениями со стороны сегментов миокарда в довольно ранние сроки на доклинических стадиях заболевания. В отдельных случаях проводится коронароангиография для исключения атеросклеротического поражения венечных артерий [78, с.75].

Дифференциальная диагностика экстракардиальных причин болевого синдрома требует выявления сопутствующей патологии на основе комплексного клинического обследования. Данный процесс включает детальный анализ жалоб пациента, тщательный сбор анамнестических данных и проведение базового физикального обследования. Идентификация специфического синдромакомплекса, связанного с патологией желудочно-кишечного тракта, респираторной системы или опорно-двигательного аппарата, позволяет существенно сузить диагностический поиск и оптимизировать дальнейшую тактику обследования. В этой связи авторы

отмечают патогенетическую роль сопутствующих патологий, усугубляющих ангинозные приступы и патологию сердца [46, с.20; 25].

Патоморфологические изменения при КСХ по заключениям авторов во многом обусловлены этиологическим фактором, при котором в любом случае нарушается микроциркуляторное русло. Исследованиями на сегодняшний день установлено, что средний слой артериол склонен к утолщению при атеросклеротическом процессе с дальнейшим сужением просвета сосуда [56, с.12; 106]. При этом неизбежно возникает ишемия миокарда, которая ангиографически не визуализируется и может создавать клинику ИБС и в основном за счёт жёсткости сосуда и потери эластичности [66, с.80]. Более усугубляющим фактором является чрезмерная активация симпатической части нервной системы. При её длительной и стойкой активации выделяется большое количество медиаторов с выраженным сосудосуживающим эффектом. Все эти патогенетические механизмы уменьшают количество поступающей крови в миокард. В свою очередь возникающие нарушения функции эндотелия существенно ухудшают реологию, pH-крови и транспорт кислорода и энергетических веществ. По заключению авторов: «Резкое снижение pH крови в раннем постишемическом периоде является неблагоприятным прогностическим признаком. Ацидоз угнетает метаболические процессы и ионный транспорт, приводит к внутриклеточному накоплению свободных ионов Ca^{2+} и запуску реакций глутаматкальциевого каскада, развитию клеточного отёка, а также оказывает непосредственное цитотоксическое воздействие, изменяя физико-химические свойства». [27, с.19].

Исследования, выполненные по аспектам кислородного голодания миокарда и снижении его перфузии, и являются патогномичными признаками нарушений ритма и проводимости миокарда. В данном направлении дальнейшее обследование пациентов с блокадами и нарушениями ритма сердца позволили исследователям регистрировать опосредованную дилатационную кардиомиопатию и кардиосклероз [52,

с.603]. По вопросам кардиомиопатий нет единого мнения авторы и большинство склонны считать: «Это начинается с отсутствия консенсуса как по общему понятию кардиомиопатий, так и по отдельным их видам. Однако преобладает точка зрения, что большинство первичных кардиомиопатий имеют в большей степени генетические причины, и при этом структура МЦР миокарда отличается от изменений при ИБС». [31, с.47].

Современные научные исследования рассматривают КСХ как комплексное патологическое состояние с множественными патогенетическими механизмами. Клинические наблюдения демонстрируют, что у преобладающего числа пациентов заболевание манифестирует в виде классической стенокардии, патофизиологической основой которой является преходящая ишемия миокарда [79, с.229]. Углублённые исследования патогенеза выявили значимую роль эндотелиальной дисфункции, характеризующейся повышенной продукцией токсических метаболитов перекисного окисления, включая промежуточные и конечные продукты, в частности малоновый диальдегид. Превышение факторов свободно-радикального окисления над факторами антирадикальной защиты в свою очередь способствуют быстрому разрушению клеточных структур и первую очередь клеток эндотелия [61, с.15; 100]. Не последнее место в структуре таких механизмов придают авторы коморбидным и мультиморбидным состояниям по типу сахарного диабета, артериальной гипертензии, курению, алкогольным интоксикациям, гиперхолестеринемии [56, с.10; 43, с.82]. В конечном итоге представленные механизмы сводятся к кардиальному вазоспазму. В литературных данных по данному вопросу ведутся споры о первичности вазоспазма которые может быть и самостоятельным аспектом на фоне сопутствующих заболеваний и коморбидных состояний. Авторы не исключают данное обстоятельство и высказываются, что: «Проявления ИБС в отсутствие у больных обструктивного поражения коронарных артерий, вероятно, связано с наличием микрососудистой дисфункции на фоне артериальной гипертензии, сахарного диабета». [49, с.44].

Генетические аспекты развития КСХ и артериальной гипертензии привлекают внимание ограниченного числа исследователей. Согласно их наблюдениям, развитие данного синдрома имеет определённую связь с наличием генетического фактора, контролирующего экспрессию рецепторов к кининам, а обусловленные особенности могут вызывать дисрегуляцию микроциркуляторного русла, что в итоге приводит к формированию характерной клинической картины КСХ [70 с.57; 13, с.10]. Более глубокие исследования в области генетических факторов позволили авторам высказать: «В развитии КМБ существенную роль играют и генетические факторы. Они обычно связаны с однонуклеотидным полиморфизмом, т.е. отличием последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С) в генах, регулирующих коронарный кровоток и модификацию структурных элементов МЦР». [31, с.43].

Современные доказательства патофизиологического эффекта при КСХ сводятся к снижению показателей коронарного резерва, что обусловлено патологическим процессом на уровне преартериол и капилляров. Учитывая, что именно данный уровень коронарного русла обеспечивает процессы вазодилатации можно полагать формирование процессов кардиосклероза и ишемические нарушения [9, с.490; 10, с.22].

Согласно современным исследованиям патогенетический механизм нарушения эндотелиальной дисфункции сводится к неспособности артерий и артериол к способности к вазодилатации в ответ на влияние оксида азота, а также повышением уровня эндотелина-1 в плазме крови [88, с.90]. В ответ на такие нарушения происходит превалирование процессов перекисного окисления липидов с избытком оксидативного стресса и накоплением токсических продуктов (сывороточного диметиларгинина) [81, с.34; 104]. В данном плане часть авторов в лечении КСХ применяла активные биодобавки с антиоксидантами. Эффект даже длительного применения антиоксидантов по публикациям авторов улучшал только лишь клиническую картину

оставляя без изменения уровень маркеров эндотелиальной дисфункции [96, с.736].

Проведённые исследования выявили значимые нарушения коронарного резерва у пациентов с КСХ при выполнении аденозинового теста. При этом наблюдалась характерная клиническая картина в виде ангинозных приступов, сопровождающихся выраженной депрессией сегмента ST. Особого внимания заслуживают результаты исследования Карпова И.Е., исследования подтвердили патогенетическую роль капиллярной дисфункции, обусловленной эндотелиальными нарушениями, в развитии миокардиальной ишемии при КСХ [41, с.92].

Клиническая картина КСХ характеризуется возникновением нагрузочно-индуцированного болевого синдрома в грудной клетки, что может быть ассоциировано с развитием транзиторной миокардиальной ишемии. Своевременная диагностика данных изменений имеет существенное значение для определения тактики ведения пациентов. В тоже время не всегда стресс-тесты могут достоверно выявить КСХ и об этом авторы пишут: «В структуре результатов стресс-ЭхоКГ на велоэргометре присутствует значительная доля пациентов с незавершёнными симптом-лимитированными тестами -35%». [2, с. 89].

В вопросах терапии необходимо отметить, что эмпирическая терапия стероидными гормонами и нестероидными препаратами позволяла кардиологам регистрировать положительный эффект в лечении таких пациентов. Противовоспалительными свойствами, наряду с другими препаратами, обладают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и статины [47, с.39]. Это определяет их потенциальную терапевтическую значимость в лечении КСХ. Карпов В.И. по данному аспекту сказал: «Препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензиновой системы, могут улучшать микрососудистую функцию за счёт устранения вазоконстрикторных эффектов ангиотензина II». [40, с.19].

Имеется ряд научных подтверждений указывающих, что патогенез эндотелиальной дисфункции при микрососудистой стенокардии во многом обусловлен гиперхолестеринемией. При этом авторами удалось выявить нарушение активации метаболического пути L-аргинина [95, с.35]. Экспериментальными исследованиями было установлено, что аргинин как предшественник оксида азота улучшает эндотелий-зависимое расслабление сосудов не только сердца, но всего организма. Вазодилатирующий эффект обусловлен инактивацией продуктов перекисного окисления липопротеидами низкой плотности, что в последующем сказывается на снижении дозирования оксида азота [61].

Под влиянием оксида азота происходит также ингибирование агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов к эндотелию [116]. Кроме того, оксид азота способен контролировать и осуществлять синтез внеклеточного матрикса, контролирует экспрессию генов. В процессах неоангиогенеза при ИБС оксид азота участвует как вторичный мессенджер для эффекта ремоделирования сосудов, способствуя активации и роста ростовых факторов, пептидов, факторов свёртывания крови и гормонов. По данному аспекту авторы пришли к следующему заключению: «Этими признаками являются: уменьшение количества капилляров с изменением их структуры, изменение строения и функций эндотелиоцитов, ремоделирование сохранившихся микроциркуляторных сосудов (особенно артериол), увеличение количества соединительной ткани в миокарде». [31, с.50].

С другой стороны снижение дозирования оксида азота многими авторами рассматривается с позиций провоспалительного эффекта, что обеспечивается усиленной продукцией молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, создавая мощную инфильтрацию стенок сосудов воспалительными клетками и лейкоцитами.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция вносит вклад в ишемическую манифестацию атеросклероза коронарных артерий. Усиленная вазоконстрикция и снижение эндотелиальной антитромботической

активности могут неблагоприятно модулировать течение острого коронарного синдрома [Poredos, P.]. Снижение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при атеросклерозе может быть обусловлено дефицитом NO, а также других вазодилататоров, в частности PGI₂, EDHF [118]. Этот феномен можно объяснить оксидативной нагрузкой, индуцированной триглицеридами, уменьшающими количество NO. При назначении диеты, обогащённой L-аргинином, молодым здоровым мужчинам зафиксировано частичное уменьшение послеобеденной ДЭ. Эти данные свидетельствуют о важности выбора диеты для профилактики атеросклероза даже у молодых здоровых мужчин, поскольку эти аспекты могут иметь изменения могут быть патогенетически значимыми для развития КСХ [110].

Всё большее количество литературных источников склоняются к сопутствующим патологическим состояниям как повышенного уровня сахара крови с последующим повышением конечных продуктов усиленного гликозилирования, которые повышают жёсткость капиллярной стенки [71, с.25]. Соответственно нарушение эластичности сосудистой стенки в сторону увеличения её ригидности и особенно на уровне преартериол повышает сосудорасширяющее влияние и способствует ишемии миокарда с ригидностью артериальной стенки и толщины показателя каротидной интимы- медиа. Ряд фундаментальных исследований позволили выделить сложные морфолого-структурные изменения при сопутствии с АГ без признаков стенозирующего атеросклероза артерий и артериол. Так, в этом авторы высказываются: «В биопсиях этих больных из субэндокардиальной области перегородки правого желудочка такие показатели как: средний наружный диаметр артериолы, средняя площадь стенки артериолы, процент площади средней оболочки артериолы, средняя площадь периартериолярного фиброза и объёмная плотность общего интерстициального фиброза были повышены по сравнению с пациентами, не имеющими гипертензии». [31, с.47]. Что же касается исследования в области коморбидности с сахарным диабетом, то авторы утверждают: «В этом случае коронарный резерв бывает

снижен; отсутствует обструкция эпикардиальных артерий. В связи с неравномерной метаболической дилатацией может возникнуть феномен межкоронарного обкрадывания». [11, с.65]

Влияние эстрогена согласно литературным данным и практическим наблюдениям КСХ преимущественно регистрируется у лиц женского пола и особенно в климактерическом периоде. По этой причине применение эстрогенов и фитоэстрогенов в терапии заболевания оказывают положительный эффект при лечении КСХ. Кроме того, исследователи отмечали уменьшение частоты и интенсивности болевого приступа [57, с.58]. Диагностика КСХ является довольно сложной задачей в кардиологии, поскольку все пациенты это группа больных с гетерогенным этиопатогенетическим механизмом. Авторы указывают, что: «Сложность дифференциальной диагностики микроваскулярной стенокардии заключается в наличии бронхообструктивного синдрома как эквивалента одышки». [11 с.65]. Его дифференцировка и верификация основывается на множестве клинико-инструментальных методов исследования. Однако трудно выбрать наиболее достоверный способ диагностики. Помимо общепризнанных методов исследования в кардиологии в последние годы в литературных источниках рекомендуется перфузионная сцинтиграфия и фармакологические пробы.

Фармакологические пробы. В диагностике КСХ существенную роль играют фармакологические пробы. Одним из специфических диагностических критериев, подтверждающих коронарную природу патологического процесса, является эргометриновый тест. Положительный результат данной пробы свидетельствует о повышенной предрасположенности миокардиальной ткани к развитию ишемических изменений. Дипиридамовая проба также обладает диагностической значимостью, и её положительный результат служит дополнительным подтверждением наличия КСХ.

Аспекты безопасности применения дипиридамола были датированы в 1917 году Danad, I [101]. Авторы из большого числа применений в некоторых случаях отмечали появление ангинозных приступов за грудиной. При этом доза, применяемая в исследованиях, равнялась не более 100 мг дипиридамола внутрь.

Авторы впервые применили препарат для диагностического значения с целью визуализации миокарда. Во всех случаях наблюдения были пациенты с документированной ИБС. Более подробные исследования описаны Норре, L [108.], которые сообщили о появлении болевых ощущений при применении дозы назначения 300 мг дипиридамола внутрь.

В кардиологической практике следует считать дипиридамол как мощный вазодилататор как при внутривенном, так и пероральном применении. В последние годы препарат стал использоваться как диагностический для определения зон ассинергии при создании зон относительной ишемии. При назначении препарата путём в/в введения создаются условия относительной ишемии посредством создания синдрома «обкрадывания» и этот эффект позволяет визуализировать скрытые зоны ишемии в миокарде. Фармакологическим эффектом дипиридамола является его способность улучшать микроциркуляторное русло подавлять агрегацию и адгезию тромбоцитов. Наиболее приоритетным эффектом его влияния является сосудорасширяющее действие. посредством которого дипиридамол оказывает тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов, связан с подавлением обратного захвата аденозина клетками эндотелия, эритроцитами и тромбоцитами; активацией аденилатциклазы и ингибированием фосфодиэстераз тромбоцитов. Дипиридамол, в силу вазодилатирующих свойств, способствует уменьшению общего периферического сопротивления сосудов, улучшает микроциркуляцию, оказывает ангиопротекторное действие. Данные эффекты обусловлены усилением активности эндогенного аденозина 87, с.37]. Дипиридамол обладает как ангиогенной, так и артериогенной активностью, стимулируя

образование новых капилляров и коллатеральных артерий [39]. Это обстоятельство позволяет его использовать в качестве теста о чём пишут авторы: «Известно, что у большинства пациентов с КСХ имеется снижение прироста коронарного кровотока в ответ на различные стрессовые воздействия, введение аденозина, дипиридамола или папаверина (снижение коронарного резерва), или вазоконстрикция на внутрикоронарное введение ацетилхолина». [34, с.74].

Наиболее крупномасштабном исследованием по вопросу дипиридамола проведены Борщенко А с соавт. с участием 3 тысяч добровольцев с целью полной диагностики ИБС и визуализации ИБС. При данном многолетнем исследовании авторы регистрировали 7 смертных случаев и 13 случаев развития обширного инфаркта миокарда во время процедуры и 13 случаев тромбоэмболических осложнений. При сравнении представленных данных оказалось идентичные осложнения и пробами с физической нагрузкой. Для пациентов с тяжёлыми формами ИБС в рандомизированном исследовании Канады было зафиксировано 17 смертных случаев во время ангиопластики при стентировании коронарных артерий вызванных тяжелыми морфологическими изменениями на фоне применения дипиридамола и аспирина.

1.2. Клинические аспекты кардиального синдрома X

Одним из первых учёных, описавших подробно клиническую картину стенокардии на интактных коронарных артериях и заметивший атипичное течение приступов боли, был Н. Кемп в 1967 году [111]. Именно по его инициативе данный синдром был назван «синдром-Х». По сегодняшний день практическими врачами данный синдром диагностировался нагрузочными тестами и пробами, ангиографическими исследованиями [124].

Однако в последние годы все чаще обращаются пациенты с интактными коронарными сосудами, а нагрузочные и ангиографические исследования не имеют особых отклонений. Кроме того, большинство практиков отмечают отсутствие видимых сопутствующих и коморбидных

состояний, нарушений со стороны систолической и диастолической дисфункции миокарда [113].

Научная литература содержит убедительные данные о нарушениях гемодинамической систолической функции миокарда при кардиальном синдроме Х (КСХ) [83]. При этом клинические исследования демонстрируют гетерогенность пациентов по данному параметру: значительная часть больных характеризуется сохранной или незначительно сниженной систолической функцией сердечной мышцы. Важно отметить, что у этой группы пациентов могут наблюдаться сопутствующие нарушения сердечного ритма и проводимости. Клиническая картина таких пациентов типично напоминает стенокардию напряжения, хотя при коронарографии или нагрузочные тесты не подтверждают поражение коронарных артерий [1, с.85]. Таких больных в клиниках кардиологии во всём мире относят к пациентам с Х-синдромом и широкий диапазон научных публикаций в данном направлении освещает окклюзионные процессы в дистальных отделах коронарных сосудов т.е. как состояние нарушения микроциркуляции в миокарде [49, с.40]. В свете данных научных публикация большая часть авторов называют такой синдром как «микровазкулярная стенокардия» [93, с.437]. В любом случае Х-синдром необходимо относить к клиническим формам ИБС, поскольку наличие ишемических процессов имеется и хотя может усугубляться рядом внесердечных патологических состояний, связанных с дисбалансом поступления кислорода и крови [46, с.10].

До недавнего времени клиническая значимость КСХ казалась довольно ограниченной. Во-первых, представлялось, что это заболевание встречается только у относительно небольшой группы больных. Во-вторых, считалось, что прогноз для жизни у данных больных более благополучный, чем у лиц с атеросклеротическим поражением эпикардиальных артерий сердца [22, с.70]. Контингент таких пациентов имеет место в клинической практике врачей кардиологов и нашей республики.

Боль в груди и одышка неизменно вызывают насторожённость клиницистов в отношении возможной сердечно-сосудистой патологии. Вместе с тем особого внимания заслуживает клиническая ситуация, при которой пациент предъявляет типичные жалобы стенокардитического характера, однако коронарная ангиография (КАГ) не выявляет обструктивного поражения коронарных артерий [20, с 83].

По имеющимся данным, приблизительно у 20% пациентов со стенокардией боль в грудной клетке не сопровождается ангиографически значимыми стенозами коронарных артерий. При стабильной боли в груди, возникающей преимущественно при физической нагрузке, этот показатель достигает 50%, а среди госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) — 10–20% [126].

Клиническая картина кардиального синдрома X отличается значительной вариабельностью. Наряду с типичной стенокардитической симптоматикой нередко наблюдаются атипичные проявления ишемии миокарда. Следует подчеркнуть, что менее чем у половины больных КСХ наблюдается классическая стенокардия Гебердена, строго соответствующая диагностическим критериям стабильной стенокардии напряжения [126].

Клинические особенности болевого синдрома при КСХ существенно отличаются от классической стенокардии:

- 1) Боль может охватывать небольшую область левой половины грудной клетки, продолжаться от нескольких часов до нескольких дней и не купироваться приёмом нитроглицерина.

- 2) Возможна боль с типичными ангинозными характеристиками по локализации, однако возникающая в покое (атипичная стенокардия, обусловленная вазоспазмом).

- 3) Болевой синдром может соответствовать типичному ангинозному приступу, но быть более длительным (>30 минут), без чёткой связи с физической нагрузкой и с отрицательным результатом стресс-тестов — картина, характерная именно для КСХ [122].

Необходимо также отметить выраженные изменения эмоционального статуса у значительной части пациентов с КСХ: депрессия, тревожность, чувство страха, приступы паники, раздражительность. Данные нарушения существенно снижают качество жизни, способствуют снижению болевого порога и формированию затяжного болевого синдрома. В данном плане доказаны следующие высказывания: «Последствия влияния депрессии основаны как на патофизиологических изменениях сердечнососудистой системы: повышение уровня катехоламинов, нарушение сердечного ритма, эндотелиальная дисфункция, воспаление и гиперагрегация тромбоцитов, так и на сопряжённости факторов, способствующих нарушению социально-психологической адаптации и развитию психической дезадаптации, уменьшению приверженности пациентов к лечению, взаимосвязанных у больных ИБС с депрессией». [44, с.59].

Клиническая картина пациентов с КСХ характеризуется комплексом патофизиологических особенностей. Характерными проявлениями данного синдрома являются повышенная чувствительность к болевым стимулам, что симптомокомплекс, требующий дифференцированного диагностического подхода. Согласно практическим наблюдениям, клиническая картина пациентов с КСХ наиболее часто протекает по типу вегето-сосудистой дистонии и у лиц с лабильной нервной системой. Жизнь человека связана с ежедневными нагрузками на психику и об этом авторы утверждают: «Совокупность сочетания “избыточной усталости”, недостатка энергии, чувства безнадёжности, отсутствие либидо и повышенная раздражительность считается индикатором риска развития ИБС». [44, с.60]. В тоже время авторы отмечают провоцирование КСХ на фоне тревожных состояний, фобических расстройств, которым нередко необходима консультация и лечение у врача-психиатра [29, 105]. Важным аспектом является нарушение сна и в этом плане большинство авторов утверждают: «Расстройство сна есть результат взаимодействия физических, психосоциальных факторов и, возможно, наследственных причин, на сон оказывает выраженное влияние

насыщенность предшествующего ему периода физической и умственной деятельности». [44, с.60].

Описание клинической картины КСХ в литературе и по практическим наблюдениям сводятся к типичной картине ИБС. Основным симптом у всех пациентов появляются боли в грудной клетке давящего характера с типичной для ишемии иррадиацией в левую сторону тела и нижнюю челюсть. Взаимосвязь ангинозного приступа часто ассоциируется с климатическими условиями, тревожно-депрессивными состояниями, физическими усилиями [67]. Кроме того, авторы выявили связь с семейными отношениями и высказываются: «С 1976г после опубликования исследования, в котором приняли участие >10 тыс. мужчин, было доказано, что семейный стресс или напряжение в семье могут быть причиной ИБС; доказано, что забота супругов и семейная поддержка сыграли важную роль в снижении риска развития стенокардии». [44, с.60]. По этому вопросу авторы указывают: «Депрессия оказывает значительное влияние на состояние пациентов с другими ССЗ». [винокуров, с.65]. Ангинозные приступы наиболее часто провоцируются холодом или перегревом организма. Факторами риска могут быть даже случайные явления и о них авторы пишут: «Ангиоспастическая ишемия возникает вследствие раздражения сосудосуживающего аппарата сосудов и их рефлекторного спазма, вызванного эмоциональным воздействием (страх, боль, гнев), физическими факторами (холод, травма, механическое раздражение), химическими агентами, биологическими раздражителями (токсины бактерий) и т. д.». [27, с. 16]. При этом большая часть пациентов отмечает полную резистентность к нитратам и сосудорасширяющим препаратам. У 35% пациентов болевые ангинозные приступы за грудиной часто сопровождаются чувством страха смерти и тревоги. Результаты современных исследований авторов свидетельствуют: «Результаты применения современных технологий исследования свидетельствуют о том, что острый стресс с учётом индивидуальной реактивности симпатической нервной системы запускает ишемию миокарда, способствует аритмогенезу,

активирует функцию тромбоцитов и увеличивает вязкость крови». [44, с.61]. Такие состояния усугубляют эмоциональные переживания, которые усиливают ишемию. Во время приступа большинство отмечают раздражительность, которую необходимо корректировать антидепрессантами. В этом аспекте автор указывает: «Клиническая картина КСХ, а именно характеристика приступа стенокардии, имеет атипичные особенности». [32, с.4]. Зарубежные коллеги также указывают на отличительные признаки Х-синдрома от болевого приступа ИБС: более продолжительные боли и зачастую с приоритетом возраста старше 50 лет среди лиц женского пола [98]. При этом многие пациенты отмечают, что болевой приступ не купируется нитроглицерином и более того его применение намного ухудшает общее состояние. Длительные и многолетние наблюдения за данными пациентами позволяют практикам утверждать, что профиль появления болей увеличивается в утренние часы и минимальным количеством больных, у которых такие приступы отмечаются вечером или ночью. ЭКГ, снятая во время болевого приступа, может отличать депрессивное положение сегмента ST, с классическим амплитудным изменением более 1мм. Однако, такое состояние ЭКГ и даже нагрузочные пробы не всегда могут дать подтверждение ИБС. В таких случаях исследователи рекомендуют метод сцинтиграфии миокарда с меченым ^{201}Tl . Такой метод исследования с высокой точностью позволяет диагностировать участки миокарда с очаговыми нарушениями т.е. с минимальным или отсутствием накопления препарата [64, с.37; 109].

Клиническая симптоматика микроваскулярной стенокардии не ограничивается кардиалгическим синдромом, а включает комплекс респираторных и кардиальных проявлений, таких как диспноэ, респираторный дискомфорт и тахикардальный синдром. Важно отметить, что при данной патологии, как правило, отсутствуют классические признаки циркуляторной недостаточности, включая цианоз периоральной области и акральных отделов конечностей [117; 126].

Пациенты со стабильной стенокардией сообщали о более высокой частоте ангинозных приступов по сравнению с пациентами из группы с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST как через 1 месяц ($p=0,04$), так и через 30 месяцев наблюдения (81% против 50%, $p=0,036$). Показатели опросника SAQ также оказались ниже (хуже) в группе стабильной стенокардии. Результаты теста с ацетилхолином не продемонстрировали значимой связи с клиническими исходами. Однако исследования в данном направлении позволили автору заключить: «Во время тестирования ацетилхолином ЭКГ меняется, но спазм эпикардальных КА отсутствует. Ацетилхолиновый тест используют для дифференциальной диагностики с вариантной стенокардией (стенокардия Принцметала), при которой спазм эпикардальных КА вызывает стенокардию;». [31, с.43].

Полученные результаты согласуются с данными международных исследований и подтверждают, что синдром стенокардии с нормальной коронарной ангиограммой — это неоднородная по составу группа пациентов. Ключевым фактором, определяющим клинический исход, является наличие или отсутствие атеросклеротического, пусть и необструктивного, поражения коронарных артерий. Долгосрочный прогноз у пациентов с абсолютно интактными коронарными артериями и микрососудистой стенокардией в целом благоприятен [122; 123].

Вместе с тем наблюдение показывает, что пациенты со стабильной микрососудистой стенокардией страдают от более выраженной и стойкой симптоматики, чем пациенты с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST на фоне необструктивного поражения. Это, по всей видимости, отражает различия в патогенезе двух форм и обуславливает необходимость дифференцированного подхода к лечению.

Исходя из вышесказанного, синдром стенокардии с нормальной коронарной ангиограммой (кардиальный синдром X, микрососудистая стенокардия) выявляется примерно у 8,7% пациентов, проходящих коронарную ангиографию, и является клинически значимым состоянием,

требующим специфического диагностического подхода. Следующие авторы по заключениям своих исследований высказывают, что: «Так, по данным Gibbons и соавторов (2018 г.), в каждой четвертой больнице до 25% операций по реваскуляризации миокарда выполняются необоснованно». [49, с.44]. У двух третей пациентов с болью в груди и необструктивной ИБС обнаруживается та или иная форма микрососудистой дисфункции коронарных артерий, что подтверждает её ведущую роль в патогенезе данного синдрома. Часть авторов в своих исследованиях высказывают, что: «Среди пациентов со стабильной ИБС, подвергшихся реваскуляризации, 17% не имели показаний к данному вмешательству». [49, с.44]. Синдром чаще встречается у женщин (50–82%), в том числе у женщин в постменопаузе (29,5–61,5%), что необходимо учитывать при формировании групп риска. Фундаментальные исследования в данной области позволяют авторам высказаться: «Одним из объяснений проявления микроваскулярной стенокардии в период утраты фертильности служит снижение выработки эндотелина в постмено-паузальном периоде. Снижение уровня эстрогенов опосредованно воздействует на сосуды через эндотелий-независимые пути. Наступление менопаузы сопровождается риском остеопороза, прогрессирования атеросклероза. Важным патогенетическим моментом является снижение у данной категории больных болевого [11, с.65]

Таким образом, исследования последних лет опровергают прежнее мнение о безвредности постоянной боли в груди, которая сохраняется даже при нормальных результатах коронарной ангиографии. Кардиальный синдром Х, известный своей способностью вызывать сильные страдания, инвалидность и высокие затраты на лечение, теперь также ассоциируется с серьёзными долгосрочными рисками [99]. Установлено, что прогноз для пациентов с КСХ неблагоприятен, и многие из них подвержены повышенной вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний. Основная дискуссия разворачивается вокруг природы боли: является ли она следствием сердечных или других причин. Современное понимание синдрома Х-

синдрома определяет его как сочетание стенокардии, ишемии и проходимых коронарных артерий, что указывает на повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений [102].

Гендерные особенности оказывают влияние на клинические проявления и диагностический подход при наличии боли в груди. У женщин, в отличие от мужчин, боль в груди может иметь атипичную симптоматику. Современные диагностические инструменты не всегда позволяют с высокой точностью определить сердечную этиологию боли в груди у женщин [125]. В этом направлении наши исследования также подтверждаются высказываниями авторов: «Более высокую частоту встречаемости КМБ у женщин в пременопаузе объясняют воздействием колебаний уровня эстрогенов на эпикардальные КА и артериолы. Возможно, в связи с этим у женщин чаще встречается инфаркт миокарда без обструктивного поражения КА (10,5% по сравнению с 3,4% у мужчин)». [31, с.43].

Микрососудистая стенокардия представляет собой недостаточно изученный патофизиологический механизм, который может объяснить наблюдаемые гендерные различия в симптоматике, а также выявить этиологию распространённых у женщин жалоб на боль в груди, ишемию при нагрузочном тестировании и отсутствие обструктивной болезни коронарных артерий при ангиографии на фоне аномальной коронарной реактивности. Патофизиология МС включает эндотелиальную дисфункцию, дефицит эстрогена и аномальную ноцицепцию. Интеграция знаний о гендерных и других патофизиологических факторах в диагностику стенокардии может способствовать своевременному выявлению сердечных заболеваний, которые в противном случае могли бы быть ошибочно классифицированы как некардиальные [112, 123].

Следовательно, синдром стенокардии с нормальной коронарной ангиограммой — распространённое, клинически значимое состояние, которое не следует считать доброкачественным только на основании отсутствия обструктивного поражения эпикардиальных коронарных артерий.

Микрососудистая дисфункция является ключевым звеном патогенеза и обуславливает как симптоматику, так и ухудшение качества жизни пациентов. Подводя итог обзору по КСХ хотелось бы привести цитату автора по заключению КСХ: «Её надо отличать от вторичной микрососудистой стенокардии, которую можно считать синдромом, т.к. она встречается при многих заболеваниях (диабет, гипертензии разного генеза, кардиомиопатии, метаболический синдром и т.д.). При этих болезнях дисфункция коронарных микрососудов также приводит к ишемии миокарда с клиническими проявлениями стенокардии». [31, с.43].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных лиц

Фактическим материалом настоящего диссертационного исследования явились данные, полученные при верификации и диагностике кардиального синдрома X у 60 пациентов в сравнении с группой пациентов, имеющих типичное клиническое течение ИБС, также включавшей 60 пациентов (таблица 2.1).

Таблица 2.1.-Объем выполненных исследований

Группы		Кратность исслед-й	Число обслед-х	Общ. Кол- во исслед
1 этап				
	Ретроспективный анализ историй болезней.			763
	Анализ ЭКГ и ЭхоКГ и клинико-лабораторных и анамнестических данных пациентов с КСХ.			123
2-ой этап		ИБС	КСХ	
	Общеклинические методы исследования	60	60	120
	ЭхоКГ			
	Оценка сегментарной сократимости ИБС+КСХ	120	120	240
	ЭКГ	60	60	120
	Проба с дипиридамолом для ИБС	60	60	120
	Проба с дипиридамолом для КСХ	60	60	120

С этой целью были изучены клинико-лабораторные и инструментальные показатели в двух группах: у больных с кардиальным синдромом X и у пациентов с типичной стенокардией напряжения II функционального класса. Все исследования проведены на базе Республиканского клинического центра кардиологии г. Душанбе, с 2018 по 2023 гг. На каждого больного заполнялась специально разработанная карта обследования, куда вносились анамнестические данные, жалобы, перенесённые заболевания, вредные привычки, росто-весовые данные и т.д.

Особое внимание обращалось на появления первых жалоб со стороны сердечно-сосудистого заболевания, а также возрасту появления первых клинических признаков основного заболевания, коморбидных и сопутствующих заболеваний.

Все обследованные лица проходили обследование по кардиологическому плану в условиях кардиологического отделения. В условиях стационара всем обследованным пациентам проводились следующие исследования:

- ✓ клиническое обследование: осмотр врачей различного профиля;
- ✓ общеклиническое лабораторное исследование: определение показателей общего анализа крови, гематокрита, гемоглобина, эритроцитов, цветового показателя, СОЭ;
- ✓ Биохимические исследования включали специальные исследования по изучению показателей характеризующих свёртывающую систему крови, показателей липидного спектра крови, фибриногена, триглицеридов, гомоцистеина. Исследование показателей указанных систем проводилось в динамике амбулаторного наблюдения, а также стационарного этапа лечения (при поступлении на 1-2 сутки; и на 14 сутки пребывания в отделении). Для пациентов с ИБС исследования проводились в межприступный период;
- ✓ Инструментальные методы исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, пробы с физической нагрузкой и фармакологические нагрузки - пробы).

В связи с тем, что в настоящее время существуют различные взгляды на патогенез и отсутствуют единые критерии диагностики КСХ, и по данным литературы, как указывалось выше, в исследования, посвящённые изучению КСХ, включаются разнородные группы больных, перед началом настоящей работы нами была принята концепция, согласно которой КСХ является формой ИБС, при которой ишемия миокарда обусловлена микроваскулярными нарушениями. Поэтому, во-первых, для верификации диагноза было решено использовать не только результаты КАГ, которая, по большому счету, не подтверждает диагноз, а исключает

атеросклеротическое поражение КА, но обязательно использовать метод, оценивающий нарушения перфузии миокарда на микроваскулярном уровне; во-вторых, исключать больных, у которых имеются заболевания, приводящие к микроваскулярным нарушениям. Поэтому исследование проходило в несколько этапов.

Все диссертационные исследования были подразделены на два этапа. На первом этапе диагностического поиска нами был проведён ретроспективный диагностический анализ историй болезней пациентов с ИБС, проходивших стационарное лечение в Республиканском клиническом центре кардиологии г. Душанбе за последние 5 лет, в 2018-2023 гг. (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1.- Дизайн 1 этапа исследования

На данном этапе был выполнен анализ стационарных карт 763 пациентов с ИБС и выраженным болевым синдромом, которым была проведена коронароангиография. Госпитализация всех пациентов была обусловлена ангинозным приступом. Большая часть больных поступили в стационар в первые часы, не позднее 1 суток от начала приступа стенокардии. Учитывая выраженность болевого синдрома, у большинства пациентов при поступлении был установлен диагноз ОКС. Последующее

проведение коронарографии позволяло подтвердить или исключить окклюзионные поражения коронарных артерий.

Результаты ретроспективного анализа пациентов с ИБС, которым была выполнена процедура КАГ, свидетельствуют о том, что у 123 из 763 пациентов, что составило 16,1%, болевой синдром в области сердца наблюдался при неизменённых коронарных артериях. Среди этих пациентов женщины составили 76 (61,8%), мужчины - 47 (38,2%). Средний возраст обследованных составил $51,5 \pm 2,0$ года (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2- Соотношение мужчин и женщин с кардиальным X-синдромом (ретроспективный анализ).

На втором этапе диагностического поиска было обследовано 60 пациентов с кардиальным X-синдромом и 60 пациентов с типичным клиническим течением ИБС, Стенокардией напряжения 2 функционального класса (рисунок 2.3).

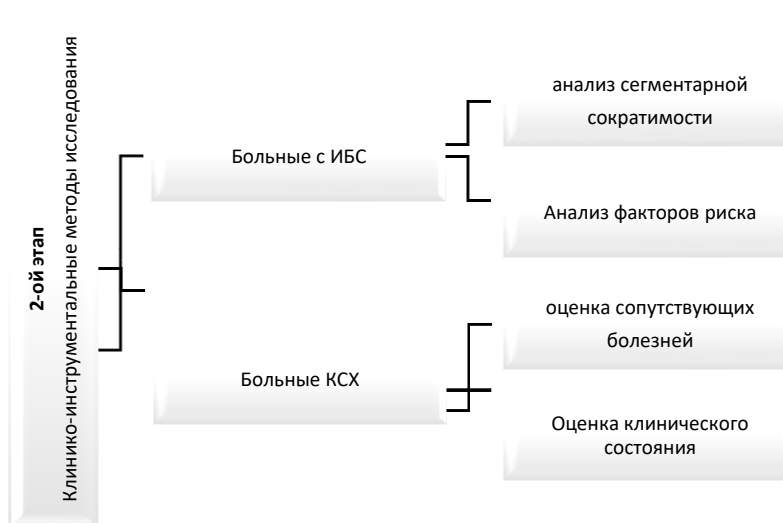


Рисунок 2.3.- Дизайн 2 этапа исследования.

Все пациенты на данном этапе прошли проспективное углублённое лабораторно-инструментальное обследование по кардиологическому плану в связи с уточнением диагноза и установления основной причины кардиальных болей. На данном этапе проходило подтверждения диагноза КСХ с помощью анализа факторов риска, клинико-временных характеристик, анализа коморбидных и сопутствующих заболеваний при КСХ. В последующем всем пациентам проведены лабораторно-биохимические исследования, нагрузочные пробы и фармакологическая проба с дипиридамолом. В последующем был анализ полученных результатов у двух обследованных пациентов.

В группу больных с ИБС были включены 60 пациентов с документированным диагнозом ИБС и типичной клинической картиной стенокардии, верифицированным на основании данных ЭКГ, ЭхоКГ и клинико-лабораторных данных. Возраст пациентов данной группы варьировал от 45,2 до 72,2 лет. Среди них было 38 мужчин и 22 женщины (таблица 2.2).

Таблица 2.2. - Возрастно-половой состав обследованных групп

Показатель	ИБС, n=60	Х-синдром, n=60
Женщина, n (%)	22 (36,7%)	44 (73,3%)
Мужчина, n (%)	38 (63,3%)	16 (26,7%)
Возраст, лет, Me [Q1-Q3]	56,0 [52,0-61,0]	55,5 [49,0-61,0]

Медиана возраста больных ИБС составила 56,0 [52,0-61,0] лет. Данная группа использовалась для сравнительного анализа с группой больных с кардиальным синдромом Х. Диагностика ИБС осуществлялась в соответствии с критериями, рекомендованными ВОЗ.

Группу больных с кардиальным синдромом Х составили 60 пациентов в возрасте от 40 до 68 лет, среди которых было 16 мужчин и 44 женщины. Возраст больных с кардиальным синдромом Х составил 55,5 [49,0-61,0] лет.

При анализе возрастного-полового состава обследованных групп установлено, что в группе Х-синдрома статистически значимо преобладали женщины, тогда как в группе ИБС - мужчины. Так, доля женщин в группе Х-синдрома составила 73,3%, а в группе ИБС - 36,7%; доля мужчин - 26,7% и 63,3% соответственно. Различия по половому составу между группами были статистически значимыми по точному критерию Фишера, $p < 0,001$. По возрасту статистически значимых различий между группами не выявлено: 56,0 [52,0-61,0] лет в группе ИБС против 55,5 [49,0-61,0] лет в группе Х-синдрома, $p = 0,272$.

Критериями включения пациентов в исследование явились:

- Пациенты, с подтверждённым диагнозом ИБС стенокардии;
- Пациенты, с интактными коронарными артериями и выраженным болевым синдромом;
- Наличие удовлетворительной ультразвуковой визуализации в состоянии покоя и при стресс-тесте.

Критериями исключения пациентов из исследования явились:

- Отсутствие удовлетворительного ультразвукового окна.
- Отказ пациента от обследования на любой стадии обследования
- Наличие клапанной патологии, приобретённых и врождённых пороков
- Ревматизм (активная фаза)
- ГБ с выраженной гипертрофией миокарда, перенесённый инфаркт миокарда.
- Перенесённые ранее вмешательства на коронарных артериях.

2.2. МЕТОДЫ СПЕЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) выполнялось на аппарате «МАС 1200» фирмы Marcquitte Hellige (Германия, 1998г.). Традиционное электрокардиографическое исследование в 12 стандартных отведениях проводилось при поступлении больного в стационар, перед проведением стресс-ЭхоКГ теста и после него, планово 1 раз в 3 дня в течение всего срока госпитализации; у амбулаторных пациентов – исходно и

через 1,5-2 часа после окончания исследования. При анализе данных ЭКГ покоя принималось во внимание наличие признаков ишемических и рубцовых изменений миокарда, нарушений ритма и проводимости.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). Сократительная функция миокарда и состояние внутрисердечной гемодинамики изучались методом эхокардиографии. Исследование проводилось в покое на аппарате «цифровая ультразвуковая система Envisor C ND» фирмы Philips (США, 2006г.) с использованием трансторакальных датчиков 3,5 МГц фирмы Philips (США). Визуализация проводилась с использованием стандартных проекций – парастернально по длинной и короткой осям, по короткой оси на 3х уровнях – на уровне митрального клапана, на уровне папиллярных мышц и на верхушечном уровне; апикально – в позиции двух-, четырёх- и пяти-камерного изображения. При анализе ЭхоКГ-изображения в покое оценивались следующие параметры: передне-задний размер полости левого предсердия, диаметр кольца аортального клапана и восходящей аорты, систолическое расхождение створок аортального клапана, размеры правых отделов сердца, функция клапанного аппарата с использованием импульсной и постоянно-волновой доплер-эхокардиографии и цветного доплеровского картирования, конечно-систолический размер ЛЖ (КСР), конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР), конечно-систолический объем ЛЖ (КСО), конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО), ударный объем (УО), фракция выброса ЛЖ, наличие аневризмы, внутрисердечных образований ЛЖ.

Конечно-систолический и конечно-диастолический объёмы рассчитывали по формуле площадь-длина в модификации Simpson (метод «дисков») из апикальной позиции. Контур обводился по границе эндокарда без включения папиллярных мышц. Окончательными результатами являлись средние показатели, вычислявшийся по 3м чётким циклам с оптимальной визуализацией эндокарда. Ударный объем (УО) вычислялся по формуле КДО-КСО. С целью стандартизации данных все показатели объёмов были индексированы путём деления их на площадь поверхности тела (иКСО,

иКДО). Фракцию выброса рассчитывали по формуле: $ФВ = \frac{КДО - КСО}{КДО}$ (%).

Диастолическая функция левого желудочка изучалась у всех больных по трансмитральному кровотоку. Доплер-эхокардиография проводилась в режиме импульсного доплера из апикального доступа в 4х камерной позиции. Контрольный объем располагался в полости ЛЖ на уровне створок митрального клапана так, чтобы амплитуда раннего диастолического пика была максимальной. Данные ультразвукового исследования записывались на видеопленку для последующей количественной обработки. При обработке данных с видеозаписи вычислялись средние показатели по 3-6 доплеровским комплексам.

Нарушения регионарной сократимости оценивались визуально с помощью изображений на дисплее эхокардиографа, получаемых с парастернальной позиции по длинной, короткой оси и верхушки. 2-х камерные изображения сердца по унифицированной схеме делились на 16 сегментов. I уровень, базальный (оцениваемый на уровне митрального клапана, включал 6 сегментов: 1-передне-перегородочный, 2-задне-перегородочный, 3-передний, 4-передне-боковой, 5-задне-боковой, 6-задний (нижний). II уровень, средний (оцениваемый на уровне папиллярных мышц ЛЖ) включал 6 сегментов: 7-задне-перегородочный, 8-передне-перегородочный, 9-передний, 10-передне-боковой, 11-задне-боковой, 12-задний (нижний). III уровень (верхушечный) включал 4 сегмента: 13-передний, 14-боковой, 15-задний, 16-перегородочный.

Совмещение сегментарного деления миокарда с зонами коронарной перфузии позволяет ориентировочно определить место окклюзии коронарной артерии и локального нарушения венозного кровообращения, так как каждая миокардиальная стенка морфологически связана с определённой ветвью коронарной артерии.

Нормальная экскурсия оценивалась в -экскурсия более 5 мм, умеренный гипокинез - экскурсия от 5 до 2 мм, выраженный гипо- или

акинез - экскурсия менее 2 мм и дискинезия -парадоксальная пульсация в систолу. Суммарные нарушения регионарной сократимости оценивались с помощью индекса сократимости левого желудочка (ИСЛЖ), равному частному от деления суммы значений сократимости 16 сегментов на их количество.

Фармакологическая проба с дипиридамолом проводилась в положении больного лёжа, во время инфузии препарата оценивали число сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД), (из расчёта 0,56 мг вещества/кг массы тела пациента) вводился внутривенно струйно в течение 4 мин. Оценка сократимости выполнялась на 6-ой минуте от начала инфузии дипиридамола или в момент появления типичного ангинозного приступа или эквивалентов стенокардии (инспираторная одышка, чувство нехватки воздуха), нарушений ритма, а также ишемических изменений на ЭКГ. Сбор данных в динамическом режиме начинался непосредственно после инъекции РФП по указанному выше протоколу. Во время каждой пробы дважды проводилось измерение артериального давления (АД), пробы сопровождались постоянным мониторингом электрокардиограммы (ЭКГ) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Расчёт удельного МК осуществляли с помощью программного пакета «Carimas 2.0.0.», разработанного в 2010 году в ПЭТ-центре г. Турку (Turku, PET-centre). Проба прекращалась при достижении заданной ЧСС (отрицательная проба) либо появления снижения сегмента S-T на ЭКГ, или приступа стенокардии (анормальная проба). Появление локальных нарушений сократимости ЛЖ или их исчезновение на исходно зарегистрированной ЭхоКГ также являлось показателем прекращения пробы, оцениваемой, как положительная. Критериями прекращения пробы также являлись: снижение АД более чем на 20% от исходного; артериальная гипертензия с повышением систолического АД, превышающих исходное на 50%; суправентрикулярные и желудочковые аритмии (в частности, суправентрикулярные тахикардии или фибрилляция предсердий; желудочковая экстрасистолия высоких градаций по

классификации Lawп). До начала теста производилось контрольное измерение АД, регистрировались ЭКГ, ЭхоКГ в покое. ЭКГ в 12 стандартных отведениях и артериальное давление регистрировались также на каждой ступени пробы, и сразу по её окончании. В течение всего остального времени выполнения теста проводилось ЭКГ-мониторирование. Измерение целевых параметров ЭхоКГ (КСО, КДО, ОФВ) и качественный анализ движения стенок ЛЖ проводились в покое и на каждой ступени стресс-пробы.

Усиление амплитуды движения стенки миокарда на 1 мм и более учитывали в качестве критерия улучшения сократимости. Восстановлением функции считалась нормализация амплитуды сокращений или появление гиперкинеза; улучшение сократимости в пределах асинергии (переход акинеза в гипокинез, выраженного гипокинез в незначительный гипокинез) не рассматривалось как восстановление функции.

При появлении зон асинергии принимали во внимание снижение сократимости на 1 мм и более. Проба считалась положительной при регистрации новых участков нарушений локальной сократимости миокарда или усугублении диссинергии в зонах с исходным нарушением сократительной функции. Значимым считали увеличение ИНСС более чем на 0,2 по сравнению с исходными показателями.

В условиях нагрузочного стресс-теста оценивали изменение сократительной способности миокарда ЛЖ. Суммарные нарушения регионарной сократимости оценивались с помощью индекса сократимости левого желудочка (ИСЛЖ), равному частному от деления суммы значений сократимости 16 сегментов на их количество.

В качестве эхокардиографического маркера кратковременной ишемии миокарда рассматривается появление или усиление нарушений региональной сократимости (НРС) миокарда левого желудочка (ЛЖ) после физической нагрузки как минимум в двух сегментах и определение локализации этих нарушений [Абраменко Е.Е., 2023].

Тредмил - позволяет дозировать физическую нагрузку путем изменения скорости движения и угла наклона движущегося полотна. Дозируется нагрузка при проведении тредмилэргометрии в метаболических эквивалентах (MET), которая отражает энерготраты организма при выполнении работы, при этом 1 MET = 1,2 кал/мин или 3,5-4,0 мл потребленного кислорода в минуту на 1 кг массы тела.

2.3. Статистическая обработка полученных данных

Статистическую обработку результатов выполняли в R 4.5.2 (R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2025). Для оценки характера распределения количественных признаков использовали критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. С учётом особенностей распределения и объёма выборок количественные данные представляли в виде Me [Q1-Q3], качественные - в виде абсолютных значений и процентных долей, n (%). Для сравнения двух независимых групп по количественным показателям применяли U-критерий Манна-Уитни, для множественных межгрупповых сравнений - критерий Краскела-Уоллиса с последующим post hoc анализом Dunn и поправкой Holm на множественные сравнения. Для парного сравнения зависимых количественных показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона для связанных выборок. При анализе качественных признаков между независимыми группами применяли критерий χ^2 Пирсона, при малых ожидаемых частотах - точный критерий Фишера; для парных бинарных сравнений в динамике использовали критерий Мак-Немара. При анализе таблиц сопряжённости с клинически малыми подгруппами приоритет отдавали точному критерию Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ВЕРИФИЦИРОВАННЫМ КАРДИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ X

3.1. Ретроспективный диагностический скрининг пациентов с ИБС

На первом этапе диагностического поиска нами проведён ретроспективный диагностический скрининг пациентов с ИБС, которые проходили стационарное лечение в условиях РКЦ кардиологии г. Душанбе за последние 5 лет (2018-23 гг). На данном этапе скрининга был проведён анализ стационарных карт 763 пациентов с ИБС и выраженным болевым синдромом, прошедших коронарографическое обследование. Большей части пациентов процедура коронарографии была выполнена по экстренным показаниям без проведения общеклинических и биохимических исследований, поскольку при поступлении был диагноз ОКС «острый коронарный синдром». Часть пациентов направлялась на процедуру коронарографии после проведения биохимических исследований с диагнозом «ИБС, стенокардия напряжения» в плановом порядке. Из общего числа 763 пациентов у 640 больных, что составило 83,9%, по данным коронарографии были выявлены окклюзионные поражения коронарных артерий. У оставшихся 123 пациентов, что соответствовало 16,1% наблюдений, коронарные артерии были интактными. Именно эта группа пациентов с болями в грудной клетке при неизменённых коронарных артериях представляла наибольший интерес для дальнейшего диагностического анализа.

У всех 123 пациентов клинически регистрировался ангинозный болевой синдром, напоминавший типичную стенокардию, однако атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронарографии выявлено не было. Следовательно, на данном этапе речь шла о скрининговой группе больных с интактными коронарными артериями и ангинозной болью, требовавших дальнейшей дифференциальной диагностики в отношении кардиального синдрома X.

При анализе историй болезни 123 больных с неизменёнными коронарными артериями и болями в грудной клетке установлено, что только 12 пациентам, или 9,8%, перед выпиской был установлен диагноз «микрососудистая стенокардия». Анализ стационарных карт позволил выявить ряд сопутствующих патологий и коморбидных состояний, которые могли вносить вклад в формирование болевого синдрома и затруднять дифференциальную диагностику. Наиболее часто встречались заболевания ЖКТ и тревожно-депрессивные состояния - по 44 случая, или 35,8%. Артериальная гипертензия была отмечена у 18 пациентов, или 14,6%, сахарный диабет - у 14, или 11,4%, климактерический период - у 12, или 9,8%, кардиомиопатии - у 11, или 8,9%, заболевания позвоночника - у 9, или 7,3%, эндокринопатии - у 8, или 6,5% пациентов (рисунок 3.1).

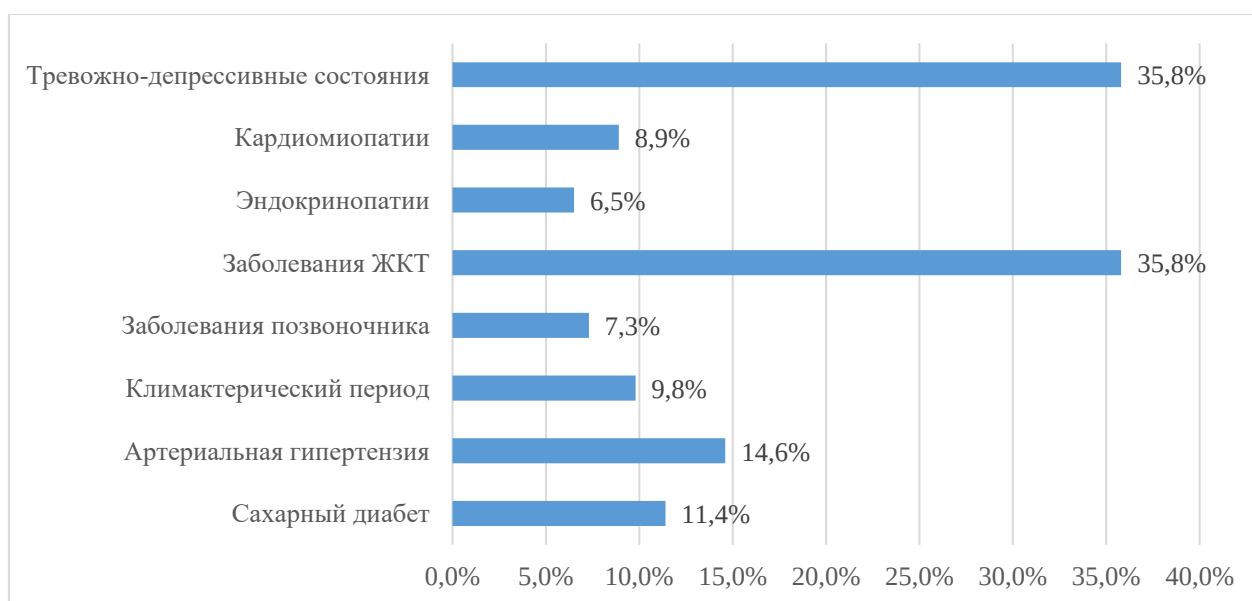


Рисунок 3.1.- Частота сопутствующей патологии у пациентов с кардиальным синдромом X

Среди них были выделены следующие заболевания: тревожно-депрессивные состояния и неврозы у 44 пациентов, кардиомиопатии различной этиологии у 11 пациентов, эндокринная патология в виде узлового зоба у 8 пациентов, различная патология желудочно-кишечного тракта в виде язвенной болезни, хронического панкреатита ГЭРБ и других заболеваний у 44 пациентов, плевриты в основном специфической этиологии у 4 пациентов,

дегенеративные заболевания позвоночника у 9 пациентов, женщины с климактерическим синдромом составили 12 человек, артериальная гипертензия без ЭКГ признаков гипертрофии миокарда ЛЖ у 18 пациентов, желчекаменная болезнь с частыми приступами болей у 2 пациентов, преходящие нарушения мозгового кровообращения с признаками деменции у 6 пациентов, декомпенсированные формы сахарного диабета у 14 пациентов. Помимо данных заболеваний выявлено вегетарианство у 2 пациентов (таблица 3.1).

Таблица 3.1.- Частота сопутствующей патологии и коморбидных состояний у обследованных пациентов

Нозология	абс	%
Кардиомиопатии	11	8,9%
Тревожно-депрессивные состояния	44	35,8%
Эндокринопатии	8	6,5%
Заболевания ЖКТ	44	35,8%
Плеврит	4	3,3%
Заболевания позвоночника	9	7,3%
Климактерический период	12	9,8%
АГ	18	14,6%
ЖКБ	2	1,6%
НМК	6	4,9%
СД	14	11,4%
Вегетарианство	2	1,6%

Примечание: процент рассчитан от общего количества пациентов с интактными коронарными артериями и болями в грудной клетке, n=123. Категории не являются взаимоисключающими, поэтому сумма процентов превышает 100,0%

Таким образом, результаты ретроспективного анализа 763 пациентов с ИБС, которым была выполнена процедура КАГ, свидетельствуют о том, что у 123 больных, или 16,1%, боли в области сердца наблюдались при неизменённых коронарных артериях.

Среди этих пациентов было 76 женщин, что составило 61,8%, и 47 мужчин, что соответствовало 38,2%. Патогенетическая основа болевого приступа у таких пациентов остаётся сложной и спорной задачей по сегодняшний день. Однако, научные данные свидетельствуют, что ряд патологических состояний, которые выявлены у анализируемых пациентов

могут быть основной причиной микрососудистых нарушений в миокарде и опосредованно вызывать приступы болей. Однако, для постановки основного диагноза необходимы критерии, которые не всегда учитывались врачами кардиологами. На наш взгляд существующие критерии: боли в грудной клетке, отрицательный тест с физической нагрузкой, стресс-эхокардиография с отрицательными результатами при неизменённых коронарных артериях могут считаться достаточными для постановки диагноза X-синдрома. Только 14 пациентам было проведена проба с нагрузкой и при достижении субмаксимальной ЧСС наблюдалось смещение сегмента ST менее 1 мм в отведениях V4-V6, а у 8 пациентов отмечался дискомфорт в области сердца на фоне подъёма АД, без значимых изменений ЭКГ. Таким образом, у этих больных тест был расценён как отрицательный. Среди таких пациентов в приоритетном большинстве лица женского пола, средняя возрастная категория старше 50,0 лет (рисунок 3.2.)



Рисунок 3.2.- Распределение пациентов по половому признаку при подозрении на кардиальный синдром X (ретроспективные данные)

3.2. Клиническая характеристика больных с верифицированным кардиальным синдромом X

Для повторного обследования пациентов с предполагаемым диагнозом кардиального синдрома X было приглашено 60 пациентов. Все пациенты данной группы прошли полное углублённое лабораторно-инструментальное обследование по кардиологическому плану в связи с уточнением диагноза и

установления основной причины кардиальных болей. Наряду с ними прошли обследование соответствующее количество пациентов (60 человек) с ИБС стенокардией напряжения с выраженным атеросклеротическим процессом в артериях. Данной группе пациентов в плановом порядке готовилась процедура КАГ и проведение стентирования по необходимости.

Клинико-объективный анализ пациентов с кардиальным синдромом Х показал, что в данной группе статистически значимо преобладали женщины - 44 (73,3%), тогда как мужчин было 16 (26,7%).

Таблица 3.2.- Сравнительный анализ частоты клинических симптомов у обследованных больных (n=120)

Клинический симптом и показатель	ИБС, n=60	Х-синдром, n=60	P
Женщины, n (%)	22 (36,7%)	44 (73,3%)	<0,001
Мужчины, n (%)	38 (63,3%)	16 (26,7%)	<0,001
Женщины в менопаузе, n (%)	14 (23,3%)	36 (60,0%)	<0,001
Возраст, лет, Ме [Q1-Q3]	56,0 [52,0-61,0]	55,5 [49,0-61,0]	0,272
Продолжительность заболевания, годы, Ме [Q1-Q3]	3,0 [2,0-5,0]	6,5 [4,0-8,0]	<0,001
Повышенный ИМТ >25 кг/м ² , n (%)	50 (83,3%)	49 (81,7%)	1,000
Отягощенность по ИБС или АГ, n (%)	31 (51,7%)	33 (55,0%)	0,855
Боль в области сердца, более 2 приступов в сутки, n (%)	47 (78,3%)	21 (35,0%)	<0,001
Одышка, n (%)	33 (55,0%)	12 (20,0%)	<0,001
Сердцебиение, n (%)	22 (36,7%)	19 (31,7%)	0,701
Отечный синдром, n (%)	11 (18,3%)	7 (11,7%)	0,444
ХСН, n (%)	19 (31,7%)	11 (18,3%)	0,139
Головная боль, n (%)	12 (20,0%)	13 (21,7%)	1,000
Шум в ушах, мелькание мушек перед глазами, n (%)	11 (18,3%)	17 (28,3%)	0,280
Снижение работоспособности, n (%)	10 (16,7%)	24 (40,0%)	0,008
Снижение внимания, n (%)	8 (13,3%)	7 (11,7%)	1,000
Боли в правом подреберье, n (%)	2 (3,3%)	4 (6,7%)	0,679

Примечание: p - статистическая значимость различий между группами. Для качественных признаков использован точный критерий Фишера, для количественных – U-критерий Манна-Уитни

Женщины в менопаузе составили 36 (60,0%) от общего числа пациентов группы Х-синдрома, что соответствует 81,8% от числа женщин данной группы. Возраст пациентов с Х-синдромом составил 55,5 [49,0-61,0] лет при колебаниях от 40 до 68 лет (таблица 3.2).

При сравнительном анализе с группой ИБС установлено, что по возрасту обследованные группы статистически значимо не различались: у больных ИБС возраст составил 56,0 [52,0-61,0] лет, у пациентов с Х-синдромом - 55,5 [49,0-61,0] лет, $p=0,272$. В то же время продолжительность заболевания у больных Х-синдромом была больше и составила 6,5 [4,0-8,0] года против 3,0 [2,0-5,0] года в группе ИБС, $p<0,001$.

По клинической симптоматике у больных ИБС статистически значимо чаще отмечались более 2 приступов боли в области сердца в сутки - 47 (78,3%) против 21 (35,0%), $p<0,001$, а также одышка - 33 (55,0%) против 12 (20,0%), $p<0,001$. У пациентов с Х-синдромом статистически значимо чаще наблюдалось снижение работоспособности - 24 (40,0%) против 10 (16,7%), $p=0,008$. По частоте сердцебиения, отёчного синдрома, ХСН, головной боли, шума в ушах и мелькания мушек перед глазами, снижению внимания, болям в правом подреберье, повышенному ИМТ и отягощённости по ИБС или АГ статистически значимых различий между группами не установлено.

Лица мужского пола в группе с кардиальным синдромом Х составили 16 (26,7%) от общего числа пациентов данной группы. Продолжительность заболевания у больных Х-синдромом была более чем в 2 раза больше по сравнению с группой ИБС и составила 6,5 [4,0-8,0] года против 3,0 [2,0-5,0] года, $p<0,001$. Повышенный ИМТ >25 кг/м² в обеих группах встречался практически одинаково часто и составил 50 (83,3%) случаев в группе ИБС и 49 (81,7%) - в группе Х-синдрома, $p=1,000$. Следовательно, нормальная масса тела отмечалась соответственно у 10 (16,7%) и 11 (18,3%) пациентов.

Следует отметить, что в группе пациентов с Х-синдромом курящих не было, тогда как в группе ИБС курение отмечено у 15 (25,0%) больных; различие между группами было статистически значимым, $p<0,001$.

Отягощённость по ИБС или АГ в группах статистически значимо не различалась и составила 31 (51,7%) и 33 (55,0%) случая соответственно, $p=0,855$.

Основной жалобой у пациентов обеих групп были боли в области сердца и ангинозные приступы. При анализе анамнестических данных установлено, что большая часть пациентов с X-синдромом связывала дебют заболевания и появление болей с частыми нервно-психическими факторами - 41 (68,3%), тогда как в группе больных ИБС этот показатель составил 14 (23,3%); различие между группами было статистически значимым, $p<0,001$.

Коморбидные состояния и сопутствующая патология нередко сопровождали пациентов с КСХ. Среди таких состояний наиболее часто регистрировались тревожно-депрессивные состояния - 41(68,3%), климактерический период - 36 (60,0%), патология желудочно-кишечного тракта, в том числе язвенная болезнь и ГЭРБ, - 22 (36,7%), эндокринопатии, преимущественно патология щитовидной железы по типу диффузно-узловатого зоба, - 17 (28,3%), а также патология позвоночника в виде дегенеративных изменений - 15 (25,0%) (таблица 3.3).

Таблица 3.3.- Частота коморбидных состояний и сопутствующей патологии у пациентов с кардиальным синдромом X

Нозология	Абс	%
Кардиомиопатии	11	18,3
Тревожно-депрессивные состояния	41	68,3
Эндокринопатии	17	28,3
Заболевания ЖКТ	22	36,7
Плеврит	4	6,7
Заболевания позвоночника	15	25,0
Климактерический период	36	60,0
Артериальная гипертензия	7	11,7
Вирусный гепатит	4	6,7
НМК	6	10,0
СД	12	20,0
Вегетарианство	2	3,3

Примечание: процент рассчитан от общего количества обследованных пациентов с КСХ (n=60)

Реже встречались декомпенсированные формы сахарного диабета - 12 (20,0%), кардиомиопатии - 11 (18,3%), артериальная гипертензия - 7 (11,7%), НМК - 6 (10,0%), плеврит и вирусный гепатит С - по 4 (6,7%), вегетарианство - 2 (3,3%) случая

У всех 60 обследованных пациентов с КСХ отмечались кардиалгии. Вместе с тем болевой синдром у больных данной группы имел ряд характерных особенностей. Так, у 28 (46,7%) пациентов продолжительность и вариабельность болевого синдрома колебались от нескольких секунд до 30 минут. У 18 (30,0%) больных отмечалась изменчивость переносимости физической нагрузки: в одних случаях болевой синдром возникал даже при незначительной нагрузке, тогда как в других эпизодах пациенты переносили достаточно высокую физическую нагрузку без развития болевого приступа.

Особого внимания заслуживали особенности купирования болевого синдрома. У 43(71,7%) пациентов отмечалась выраженная вариабельность эффекта от нитратов. Одни и те же больные указывали, что в ряде случаев обезболивающий эффект нитратов наступал лишь через 1,5 часа, тогда как в других случаях приём нитратов не сопровождался заметным клиническим улучшением. Кроме того, 15(25,0%) пациентов отмечали появление боли в области сердца в покое, без очевидной провоцирующей причины, преимущественно в дневное время. Связь появления болевого приступа многие пациенты отмечали с нервно-психическим перенапряжением. Другие пациенты отмечали появление болей при чрезмерной физической нагрузке. Были и пациенты, которые не связывали появление болей ни с какими-либо факторами. Такая вариабельность болевого синдрома может быть обусловлена микроваскулярными нарушениями.

Анализ клинической картины у пациентов группы ИБС показал, что основной жалобой являлся болевой синдром в области сердца, который в 47 (78,3%) случаях отмечался более 2 раз в сутки. Приступы болевого синдрома у пациентов данной группы протекали по классическому типу и были связаны с физической нагрузкой, нервно-психическими стрессами. С

практической точки зрения дифференциальная диагностика таких пациентов не представляла трудностей, поскольку на ЭКГ и пробах с физической нагрузкой отмечались положительные тесты. С другой стороны, приступ протекал по типу стенокардии и купировался нитратами и имел, характерные для стенокардии особенности. Однако у некоторой части пациентов данной группы ишемия миокарда, подтверждалась на ЭКГ, но протекала по атипичным вариантам течения по типу онемения левой руки, тяжести в области сердца и другими эквивалентами (выраженной одышкой смешанного типа, неприятными ощущениями в области сердца, аритмиями). Второй по частоте жалобой у больных данной группы была одышка, зарегистрированная у 33 (55,0%) пациентов. В ряде случаев именно одышка являлась одной из ведущих причин госпитализации. В группе больных КСХ выраженная одышка встречалась реже и была отмечена у 12(20,0%) пациентов. Таким образом, одышка статистически значимо чаще наблюдалась у больных ИБС по сравнению с пациентами с КСХ: 33(55,0%) против 12(20,0%), $p < 0,001$. Это может указывать на более выраженные функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы у пациентов с ИБС.

Необходимо отметить, что у пациентов двух групп были симптомы астено-невротического синдрома по типу утомляемости, слабости и плохого сна и невротении и т.д. Однако из таких симптомов среди пациентов кардиальным X-синдромом регистрировалось большее количество пациентов. Кроме того, регистрировались случаи нарушения ритма сердца в обеих группах пациентов по типу экстрасистолии, нарушений внутрижелудочковой проводимости. Однако, для дифференциальной диагностики кардиального X-синдрома они не представляли диагностическую ценность из-за чего нами не представлено их подробного описания.

Для подтверждения правильности диагноза кардиального синдрома X нами был проведён анализ временных и клинических особенностей

заболевания в обследованных группах. Установлено, что по возрасту пациенты с ИБС и Х-синдромом статистически значимо не различались: возраст больных ИБС составил 56,0 [52,0-61,0] лет, пациентов с Х-синдромом - 55,5 [49,0-61,0] лет, $p=0,272$. Вместе с тем продолжительность болезни у больных Х-синдромом была больше и составила 6,5 [4,0-8,0] года против 3,0 [2,0-5,0] года в группе ИБС, $p<0,001$ (таблица 3.4).

Таблица 3.4. - Анализ временных и клинических особенностей болезни

Признак	ИБС, n=60	Х-синдром, n=60	P
Продолжительность болезни, годы, Me [Q1-Q3]	3,0 [2,0-5,0]	6,5 [4,0-8,0]	<0,001
Возраст пациентов, лет, Me [Q1-Q3]	56,0 [52,0-61,0]	55,5 [49,0-61,0]	0,272
ХСН, n (%)	19 (31,7%)	11 (18,3%)	0,139
Частые приступы боли в области сердца, более 2 в сутки, n (%)	47 (78,3%)	21 (35,0%)	<0,001
Связь приступа с физической нагрузкой, n (%)	34 (56,7%)	12 (20,0%)	<0,001
Продолжительность приступа более 5-10 мин, n (%)	9 (15,0%)	22 (36,7%)	0,012
Приступ купируется нитратами, n (%)	55 (91,7%)	17 (28,3%)	<0,001
Одышка, n (%)	33 (55,0%)	12 (20,0%)	<0,001
Нарушения ритма, n (%)	28 (46,7%)	9 (15,0%)	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различий между группами. Для качественных признаков использован точный критерий Фишера. Для количественных признаков использован критерий Манна-Уитни

При анализе клинических особенностей заболевания установлено, что у больных ИБС статистически значимо чаще отмечались частые приступы боли в области сердца, более 2 в сутки, - 47 (78,3%) против 21 (35,0%) у пациентов с Х-синдромом, $p<0,001$. Связь приступов с физической нагрузкой также чаще наблюдалась в группе ИБС - у 34 (56,7%) больных против 12 (20,0%) в группе Х-синдрома, $p<0,001$. Кроме того, у пациентов с ИБС значительно чаще приступы купировались нитратами - в 55 (91,7%) случаях

против 17 (28,3%) у больных X-синдромом, $p<0,001$. Одышка также статистически значимо чаще регистрировалась у больных ИБС - 33 (55,0%) против 12 (20,0%), $p<0,001$, равно как и нарушения ритма - 28 (46,7%) против 9 (15,0%), $p<0,001$. В то же время у пациентов с X-синдромом чаще отмечалась большая продолжительность болевого приступа: более 5-10 минут - у 22 (36,7%) против 9 (15,0%) в группе ИБС, $p=0,012$.

Таким образом, болевой синдром и кардиалгии являлись основной жалобой у пациентов обеих групп. Однако при кардиальном синдроме X боли нередко не ограничивались только типичными ангинозными проявлениями и характеризовались выраженной вариабельностью. У части больных боли носили спонтанный характер, могли возникать в покое, самостоятельно уменьшаться и вновь появляться. По анамнестическим данным у значительной доли пациентов с X-синдромом дебют заболевания и появление болей были связаны с нервно-психическими факторами, что согласуется с высокой частотой тревожно-депрессивных состояний в данной группе. У ряда больных отмечалось постепенное нарастание болевого синдрома с последующим появлением чувства тяжести или «кома» за грудиной.

Другой важной особенностью являлась большая продолжительность заболевания у пациентов с X-синдромом. Так, медиана длительности заболевания в этой группе составила 6,5 [4,0-8,0] года, тогда как у больных ИБС - 3,0 [2,0-5,0] года, $p<0,001$. С клинической точки зрения это может отражать более длительное и неоднородное течение заболевания, связанное с многофакторностью патогенетических механизмов, включая сопутствующие эндокринные и психоэмоциональные нарушения.

Признаки и симптомы ХСН также представляли практический интерес. Они регистрировались у 19 (31,7%) пациентов группы ИБС и у 11 (18,3%) больных с X-синдромом. Несмотря на более высокую частоту данного синдрома в группе ИБС, статистически значимых различий между группами не выявлено, $p=0,139$. Следовательно, по представленным данным можно

говорить лишь о тенденции к более частому формированию признаков ХСН у больных ИБС, однако делать окончательный вывод о причинах этих различий без дополнительных объективных данных не следует. У пациентов с Х-синдромом признаки ХСН встречались реже и, как правило, не занимали ведущего места в структуре клинических проявлений.

В сравнительном аспекте обращает внимание большая частота ишемических ЭКГ изменений в виде депрессии сегмента ST и отрицательного зубца T. Кроме того, у пациентов с ИБС в большем количестве регистрируются нарушения внутрижелудочковой проводимости-28(23,3%), однако в меньшей степени регистрируются при КСХ. Это обстоятельство вполне объяснимо тем, что при ИБС происходят диффузные дистрофические изменения во всём миокарде затрагивая проводящую систему сердца и более прогрессивно развивается дилатационная кардиомиопатия и гипертрофия ГМЛЖ.

Таким образом, диагностика КСХ почти во всех случаях представляет большие трудности, обусловленные патогенетическими особенностями, многообразием клинических проявлений заболевания, частотой латентного течения болезни, общностью клинических проявлений с другими заболеваниями сердца, тогда как достоверных инструментальных и лабораторных критериев нет.

Клиническими особенностями КСХ являются в сравнении с типичными проявлениями ангинозных приступов продолжительность приступа стенокардии более 15 минут и относительная неэффективность нитроглицерина для его купирования. Кроме того, нами обращено внимание на частое сочетание приступа стенокардии с нарушениями функции ЦНС и ЖКТ, с клиническими проявлениями в виде головных болей, сухости во рту, изжоги, болей в животе, неустойчивости стула с преобладанием обстипационного синдрома. При углублённом исследовании с применением современных инструментальных методов эзофагогастродуоденоскопия, суточная рН-метрия пищевода, ирригоскопия, колоноскопия с биопсией,

бульбарная биомикроскопия) установлено, что в патогенезе нарушений функций ЦНС, толстого кишечника, пищевода и желудка центральное место занимают нарушения микроциркуляции.

Пример из практики диагностики кардиального синдрома X с развитием осложнений.

Клиническое наблюдение относится к молодой женщине в возрасте 54 года. История болезни в РКЦ кардиологии г. Душанбе № 112. Госпитализирована в отделение Хронической ишемической болезни сердца в РКЦ Кардиологии 17.02.2021 года по поводу постоянных болей за грудиной, сжимающего и давящего типа. Связь появления болевых ощущений пациентка ни с чем не связывает. При этом отмечала, что при нервном или эмоциональном перенапряжении болевые приступы носили более продолжительный характер. По роду занятий является домохозяйкой и не выполняла физической нагрузки. Продолжительность болевого приступа болевая отмечала в среднем от 10 до 60 минут. Временами со слов пациентки болевые ощущения носили постоянный характер в течение суток и не купировались нитроглицерином. Приём нитроглицерина даже приносил неприятные ощущения с дыханием и головокружением.

Из анамнеза заболевания. Больной себя считает на протяжении 3-4 лет, когда стала отмечать появление одышки и тяжести в области сердца. Позже стала отмечать появление необоснованных приступов сердцебиения и появление аллергических реакций на различные медикаменты (анальгин, пенициллин). В течение длительного времени не обращала внимания и к врачам не обращалась за медицинской помощью. В течение 2023 года после перенесенной аденовирусной инфекции стала отмечать появление приступов удушья, а периодически возникающие боли в области сердца стали более интенсивнее и учащались. По данному поводу неоднократно обращалась к врачам. В том же году болевая была верифицирована диагноз бронхиальной астмы среднетяжёлого течения. Была подобрана ингаляционная терапия и медикаментозная терапия. Исследования по кардиологическому плану были продолжены. На многочисленных ЭКГ картинах регистрировалось: Резкое снижение процессов реполяризации. Синусовый ритм, горизонтальное направление электрической оси сердца. Сглаженность ST и отрицательный зубец T в V₃₋₄ грудных отведениях. Признаки гипертрофии левых отделов сердца. Учитывая клиническую картину и данные инструментальных методов, был выставлен диагноз ИБС. Стенокардия напряжения 1-2 функциональный класс. Лечение было назначено антикоагулянтами, В-адреноблокаторами, нитраты пролонгированного действия (нитроконтин), а

также метаболическая терапия (триметазидин). В последующий год на ЭКГ не регистрировалось изменение по ишемическому типу. Однако болевые ощущения продолжали иметь место. Тредмил-тест показал незначительное снижение толерантности физической нагрузке и отсутствие ишемических процессов.

При поступлении в клинику состояние средней тяжести. Сердце не расширено. Тоны сердца ясные, и явных акцентов на крупных сосудах не выслушивается. ЧСС составляет 82 в минуту. АД на момент обследования регистрировалось - 130/80 мм рт.ст. В лёгких - жёсткое дыхание, сухие хрипы в небольшом количестве в фазе выдоха. По органам и систем без выявленной патологии. Периферические отеки отсутствуют. Биохимический и клинический анализы крови без изменений. Холестерин сыворотки крови - 5,3 ммоль/л. ФВ левого желудочка - 54%. При исследовании функции внешнего дыхания выявлено обструктивный тип нарушения дыхания.

Рентгенография органов грудной клетки: картина хронического бронхита. Корни лёгких расширены, уплотнены. Сердце не увеличено.

При электрокардиографическом обследовании на ЭКГ: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 80 в минуту. Электрическая ось сердца не отклонена. PQ-0,13; QRS-0,11; QT-281; rSV₁-V₃ QRS деформирован по типу неспецифических нарушений внутрижелудочковой проводимости. Сегмент ST на изолинии. В сравнении с архивными ЭКГ - без значимой динамики.

Эхокардиографическое обследование: дилатация левого желудочка сердца. Клапанный аппарат интактен. Левое предсердие — 41 мм. Левый желудочек: конечно-диастолический размер (КДР) -53 мм, конечно-диастолический объем (КДО) -139 мл, фракция выброса (ФВ) — 60%. Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки -10 мм. Заключение: размеры полостей сердца в норме, сократительная функция ЛЖ не нарушена, относительная недостаточность митрального клапана.

Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий: эхопризнаков макроангиопатии нет. Ультразвуковое исследование нижней полой вены и вен нижних конечностей: умеренный лимфостаз мягких тканей обеих голеней. Флебэктазия поверхностных вен левой голени. Тромботических масс в просвете глубоких и поверхностных вен нет.

Коронарография: данных, свидетельствующих об атеросклерозе коронарных артерий, нет. Имеется периферический вазоспазм (рисунок 3.4.).

По данным велоэргометрии (ВЭМ): выполнена работа 675 Вт, при физической нагрузке 2 мин 100 Вт регистрируется депрессия сегмента ST в

Dorsalis и Anterior на 0,5 мм от изолинии. Депрессия сохраняется на всём протяжении отдыха.

Клинический диагноз: ИБС. Микроваскулярная стенокардия (Кардиальный синдром Х). Гипертоническая болезнь II -Б стадии 1 степени риска. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН 1 ф.кл). Хронический бронхит на фоне поливалентной аллергии (рисунок 3.3).

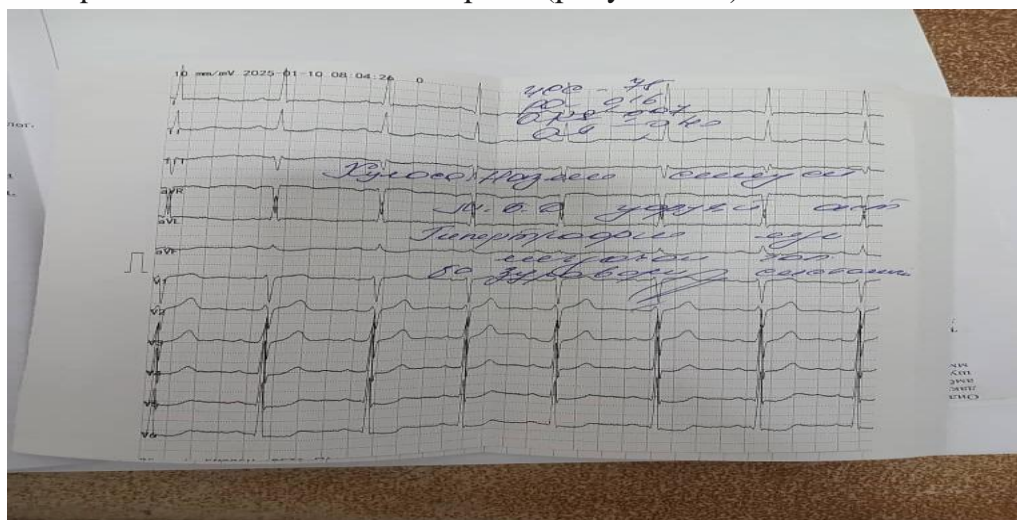


Рисунок 3.3.-Электрокардиограмма пациентки Н. 54 года.



Рисунок 3.4.- Коронароангиограмма – визуализируются наличие интактных коронарных артерий, исключающих ИБС на фоне обеднённой микроциркуляции.

Сложность дифференциальной диагностики микроваскулярной стенокардии заключается в наличии бронхообструктивного синдрома как эквивалента одышки. Женщине проведён нагрузочный тест (тредмил-тест).

Результаты оказались отрицательными. В связи с продолжающимися болями в области сердца в экстренном порядке госпитализирована в кардиологическое отделение с клиникой стенокардии. Больной были назначены: триметазидин, никорандил, фозитон, фосфокреатин, антидепрессанты. На фоне проводимой терапии состояние больной улучшилось. Однако после месячного применения препаратов вновь отмечала появление болевых ощущений в сердце. В последующем никорандил был заменён на ранолазин

Никорандил-активатор АТФ-зависимых калиевых каналов, обладает выраженным антиангинальным и вазодилатационным эффектом. Нитратоподобный эффект заключается в увеличении внутриклеточного содержания циклического гуанилмонофосфата (цАМФ) плюс как самостоятельный донатор NO, в результате чего увеличивается продукция эндотелий-зависимого фактора релаксации, что ведёт к снижению преднагрузки, усиливается защита миокардиоцитов при ишемии.

Ранолазин оказывает антиангинальное действие за счёт уменьшения перегрузки кальцием в кардиомиоцитах, находящихся в состоянии ишемии, путём блокады медленных натриевых каналов. Накопление ионов натрия внутри клетки приводит к снижению перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция. В результате устраняется внутриклеточный дисбаланс ионов, характерный для ишемии. На фоне приёма ранолазина отмечает снижение количества приступов стенокардии, увеличение переносимости физической нагрузки (поднимается на 3-й этаж без перерыва, ранее останавливалась на 1-м этаже).

Таким образом, по данным ВЭМ, толерантность к физической нагрузке повысилась на 55,5%, по данным ХМ, длительность ишемии уменьшилась на 48%, а количество эпизодов депрессии-в 2 раза по сравнению с результатами по стандартной терапии.

Глава 4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ КАРДИАЛЬНОГО Х-СИНДРОМА

4.1. Стресс эхокардиография с физической пробой у обследованных пациентов Х-синдромом

В настоящее время тредмил тест является высокоинформативным в плане дифференциальной диагностики ишемизированных участков в миокарде. Тредмил-тест был проведён 60 пациентам с диагнозом кардиального синдрома Х. Среди них мужчин было 16 (26,7%), женщин - 44 (73,3%). Возраст обследованных пациентов составил 55,5 [49,0-61,0] лет, при колебаниях от 40 до 68 лет. Показания и противопоказания к проведению исследования, критерии прекращения нагрузочного тестирования являлись общепринятыми. использовались стандартные протоколы. нагрузка дозируется в метаболических эквивалентах (единицах, ме или метс), которая отражает энерготраты организма при выполнении работы, при этом 1 мет=1,2 кал/ мин или 3,5-4,0 мл потреблённого кислорода в минуту на 1 кг массы тела. проанализированы результаты нагрузочных тестов. пробы оценивались как отрицательные, положительные, сомнительные, не информативные.

Таблица 4.1.- Клинико-временные показатели в группах обследования

Клинический симптом	ИБС, n=60	Х-синдром, n=60	Р
Женщины, n (%)	22 (36,7%)	44 (73,3%)	<0,001
Мужчины, n (%)	38 (63,3%)	16 (26,7%)	<0,001
Женщины в менопаузе, n (%)	14 (23,3%)	36 (60,0%)	<0,001
Возраст, лет, Ме [Q1-Q3]	56,0 [52,0-61,0]	55,5 [49,0-61,0]	0,272
Продолжительность заболевания, годы, Ме [Q1-Q3]	3,0 [2,0-5,0]	6,5 [4,0-8,0]	<0,001

Примечание: р - статистическая значимость различий между группами; для качественных признаков использован точный критерий Фишера, для количественных признаков - критерий Манна-Уитни

Таблица 4.1. отражает, что в группе Х-синдрома статистически значимо чаще встречались женщины и женщины в менопаузе. По возрасту группы статистически значимо не различались: возраст пациентов с ИБС

составил 56,0 [52,0-61,0] лет, а пациентов с X-синдромом - 55,5 [49,0-61,0] лет, $p=0,272$. В то же время продолжительность заболевания у больных X-синдромом была больше и составила 6,5 [4,0-8,0] года против 3,0 [2,0-5,0] года в группе ИБС, $p<0,001$.

Учитывая, что большинство пациентов группы с кардиальным синдромом X к моменту обследования получали препараты различных кардиологических групп, для повышения информативности стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой медикаментозная терапия была временно отменена за 3-5 дней до исследования. В частности, антиагреганты принимали 20 (33,3%) пациентов, бета-блокаторы - 14 (23,3%), ингибиторы АПФ - 7 (11,7%), антагонисты кальция - 24 (40,0%), статины - 15 (25,0%) пациентов. Тест с физической нагрузкой для пациентов с ИБС не проводился по причине отсутствия диагностической ценности и наличия верифицированного диагноза.

Результаты теста с физической нагрузкой были проанализированы у 60 пациентов с диагнозом КСХ. При проведении исследования использовались стандартные протоколы Bruce и modified Bruce в зависимости от исходной переносимости нагрузки и клинического состояния пациента.

По результатам нагрузочного тестирования отрицательная проба была зарегистрирована у 47 (78,3%) пациентов, положительная - у 4 (6,7%), сомнительная - у 7 (11,7%), неинформативная - у 2 (3,3%) обследованных (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Результаты теста с физической нагрузкой у пациентов с кардиальным синдромом X

Показатель	n	%
Положительная проба	4	6,7%
Отрицательная проба	47	78,3%
Сомнительная проба	7	11,7%
Неинформативная проба	2	3,3%
Толерантность к физической нагрузке, METs, Me [Q1-Q3]	требует верификации	требует верификации

Примечание: процент рассчитан от общего количества обследованных пациентов с КСХ, n=60

Из всех проведённых тредмил-тестов проба была завершена в соответствии с критериями прекращения у 58 (96,7%) пациентов. Число неинформативных проб составило 2 (3,3%) случая: в одном наблюдении причиной явилось повышение артериального давления, в другом - отказ пациента от продолжения исследования.

Анализ положительных проб у обследованных пациентов показал, что среди 4 больных с положительным результатом тредмил-теста преобладали мужчины - 3 (75,0%). Возраст данной подгруппы, в реконструированном представлении, составил 50,5 [45,0-56,0] лет. ЭКГ, зарегистрированная в период проведения теста, выявила горизонтальную и косонисходящую депрессию сегмента ST от 1,0 до 1,5 мм, медиана которой составила 1,25 [1,0-1,5] мм. У 2 пациентов во время пробы отмечалась незначительная тяжесть в области сердца, что было расценено как ангинозный эквивалент; это составило 50,0% среди лиц с положительной пробой и 3,3% от общего числа обследованных.

Таким образом, среди 60 пациентов с диагнозом КСХ положительная проба при тредмил-тесте была зарегистрирована у 4 (6,7%) больных. Уровень двойного произведения у пациентов с положительной пробой в реконструированном представлении составил 215 [208-222], общая выполненная нагрузка - 7,5 [6,8-8,3] METs, а нормализация ЭКГ после прекращения нагрузки происходила в среднем через 4,0 [3,8-4,5] мин. Ишемические изменения на ЭКГ регистрировались преимущественно в нижнебоковых отделах миокарда левого желудочка - во II, III, aVF, V5 и V6 отведениях.

По типу реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку у обследованных пациентов преобладал нормотонический вариант, зарегистрированный у 37 (61,7%) больных. Гипертонический тип реакции выявлен у 18 (30,0%), гипотонический - у 5 (8,3%) пациентов. Среди нарушений ритма сердца отмечались единичные предсердные и желудочковые экстрасистолы у 5 пациенток, что составило 8,3% от общего

числа обследованных. Эти нарушения носили кратковременный характер и самостоятельно купировались. Жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца в ходе исследования не зарегистрировано.

Подводя итоги проведённому тредмил тесту у пациентов с диагнозом кардиальный X-синдром можно заключить, что с высокой степенью точности данный метод позволяет исключить наличие прямых ишемизированных участков миокарда и данный метод является обоснованным в верификации диагноза кардиального X-синдрома.

4.2. Уровень общего плазменного гомоцистеина у пациентов с кардиальным X-синдромом

В настоящей работе больные с кардиальным синдромом X рассматривались как модель эндотелиальной дисфункции (без морфологических изменений в сосудистой стенке), которая имеет место и у больных с ОКС

Учитывая ведущую роль плазменного гомоцистеина в патогенетических аспектах ишемии миокарда и прогрессировании атеросклеротического процесса предполагается, что у пациентов с кардиальным X-синдромом, когда атеросклеротических процесс не является первостепенным фактором не превышает контрольных показателей (таблица 4.3).

Таблица 4.3.- Концентрация плазменного гомоцистеина у обследуемых пациентов, Ме [Q1-Q3]

Пол	Референс, мкмоль/л	Контроль, n=20	КСХ, n=20	ИБС, n=20	P
Мужчина	5,0-15,0	11,4 [10,3-12,6]	16,1 [15,1-17,3]	19,3 [18,2-20,6]	<0,001
Женщина	5,0-12,0	10,3 [9,4-11,1]	12,2 [11,4-13,1]	16,6 [15,5-17,8]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию Краскела-Уоллиса); при попарных сравнениях применялся критерий Манна-Уитни с поправкой Holm (результаты ниже в тексте)

С другой стороны, при ИБС обусловленный прямым атеросклеротическим повреждением коронарных артерий уровень плазменного гомоцистеина может быть повышенным и превышать контрольные показатели. В этой связи нами проведены исследования уровня гомоцистеина у двух групп пациентов в сравнительном аспекте. При множественном сравнении трёх групп статистически значимые различия выявлены как у мужчин, так и у женщин: у мужчин по критерию Краскела-Уоллиса $H=22,434$, $p<0,001$, у женщин $H=23,194$, $p<0,001$ (рисунок 4.2).

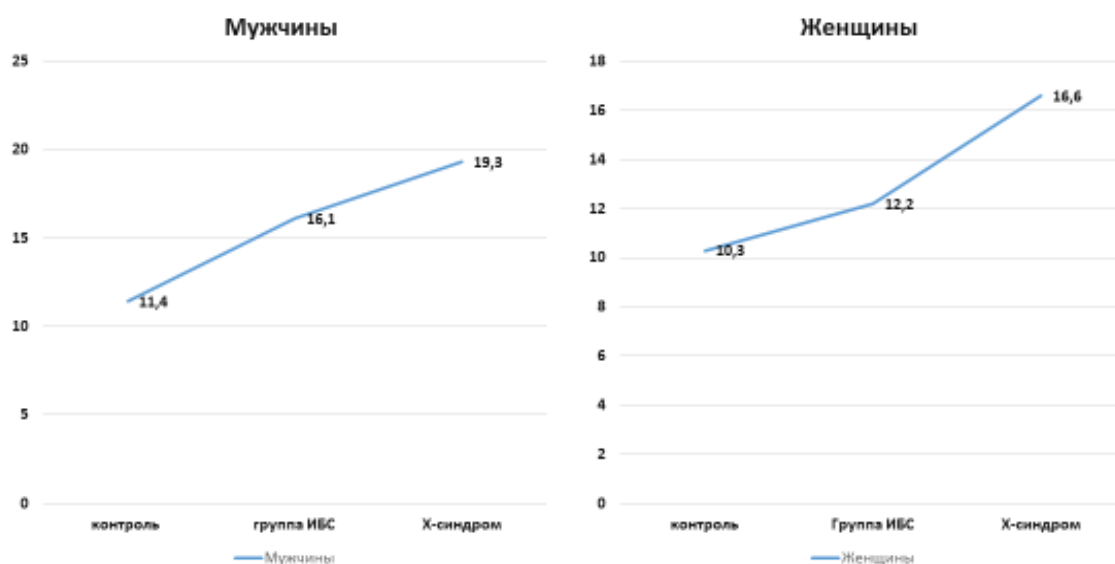


Рисунок 4.2- Показатели уровня гомоцистеина в зависимости от пола

При попарных сравнениях с использованием критерия Манна-Уитни с поправкой Holm установлено, что у мужчин различия были статистически значимыми между контрольной группой и КСХ, между контрольной группой и ИБС, а также между КСХ и ИБС; аналогично, у женщин все попарные сравнения также оказались статистически значимыми. Таким образом, по синтетически реконструированным данным уровень гомоцистеина последовательно возрастает от контрольной группы к КСХ и далее к ИБС как у мужчин, так и у женщин. Следовательно, можно сделать заключение о том,

что в меньшей степени атеросклеротические процессы регистрируются в группе с кардиальным Х-синдромом.

Исходя из выявленного нами повышенного уровня гомоцистеина у больных с синдромом Х, включённых в настоящее исследование, целесообразно контролировать его у всех пациентов с синдромом Х. Учитывая положительный эффект от лечения, направленного на снижение степени гипергомоцистеинемии у больных синдромом Х, мы можем рекомендовать его в случае выявления повышенного уровня гомоцистеина.

В диагностике КСХ важное значение приобретает исследования факторов риска формирования начального атеросклероза наряду, поскольку патогенетическим началом являются атеросклеротические процессы. Не последнее место занимает коморбидный фон, который мы исследовали в предыдущих исследованиях.

Таблица 4.4.- Основные факторы риска у обследованных пациентов

Показатель	ИБС	КСХ	Р
Сахар крови, ммоль/л, Ме [Q1-Q3]	4,8 [4,5-5,1]	6,3 [6,1-6,5]	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л, Ме [Q1-Q3]	314,0 [311,3-316,7]	413,0 [411,7-414,3]	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л, Ме [Q1-Q3]	4,9 [4,6-5,2]	4,1 [3,8-4,4]	<0,001
Возраст, лет, Ме [Q1-Q3]	56,0 [52,0-61,0]	55,5 [49,0-61,0]	0,272
ЛПНП, ммоль/л, Ме [Q1-Q3]	4,3 [4,1-4,5]	3,4 [3,3-3,5]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л, Ме [Q1-Q3]	1,1 [0,8-1,4]	1,3 [0,7-1,9]	0,136
Женщины, n (%)	22 (36,7%)	44 (73,3%)	<0,001
Мужчины, n (%)	38 (63,3%)	16 (26,7%)	<0,001
Курение, n (%)	15 (25,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Артериальная гипертензия, n (%)	12 (20,0%)	7 (11,7%)	0,317
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1-Q3]	27,5 [26,5-28,5]	23,0 [21,7-24,3]	<0,001
Наследственная отягощенность по ИБС или АГ, n (%)	31 (51,7%)	33 (55,0%)	0,855

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию Манна-Уитни); для категориальных признаков р рассчитано по точному критерию Фишера

Основываясь на основных факторах риска атеросклероза нами были исследованы основные факторы, среди которых наиболее пристальное внимание уделялось следующим модифицируемым факторам риска: уровень общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридам, артериальной гипертензии, курению (таблица 4.4).

Помимо этого, важное внимание уделялось возрастнo-половому аспекту, отягощённому анамнезу по сердечно-сосудистым заболеваниям (внезапная смерть или острый инфаркт миокарда), а также сопутствующим патологиям (заболевания сосудов, нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, повышенный ИМТ).

При анализе основных факторов риска у обследованных пациентов установлено, что у больных с КСХ отмечались более высокие значения сахара крови и мочевой кислоты по сравнению с группой ИБС. Так, уровень сахара крови в группе ИБС составил 4,8 [4,5-5,1] ммоль/л, тогда как у пациентов с КСХ - 6,3 [6,1-6,5] ммоль/л, $p < 0,001$. Концентрация мочевой кислоты также была выше у больных с КСХ и составила 413,0 [411,7-414,3] мкмоль/л против 314,0 [311,3-316,7] мкмоль/л в группе ИБС, $p < 0,001$.

В то же время у пациентов с ИБС были выше показатели общего холестерина, ЛПНП и ИМТ. Уровень общего холестерина составил 4,9 [4,6-5,2] ммоль/л в группе ИБС и 4,1 [3,8-4,4] ммоль/л у больных с КСХ, $p < 0,001$. Уровень ЛПНП также был выше у пациентов с ИБС - 4,3 [4,1-4,5] ммоль/л против 3,4 [3,3-3,5] ммоль/л, $p < 0,001$. ИМТ в группе ИБС составил 27,5 [26,5-28,5] кг/м², а у больных с КСХ - 23,0 [21,7-24,3] кг/м², $p < 0,001$. По уровню ЛПВП статистически значимых различий между группами не установлено: 1,1 [0,8-1,4] ммоль/л против 1,3 [0,7-1,9] ммоль/л, $p = 0,136$.

По возрасту группы статистически значимо не различались: возраст пациентов с ИБС составил 56,0 [52,0-61,0] лет, а пациентов с КСХ - 55,5 [49,0-61,0] лет, $p = 0,272$. В группе КСХ статистически значимо преобладали женщины - 44 (73,3%), тогда как в группе ИБС преобладали мужчины - 38 (63,3%), $p < 0,001$. Курение отмечалось только у пациентов с ИБС - 15 (25,0%),

тогда как в группе КСХ курящих не было, $p < 0,001$. Наследственная отягощённость по ИБС или АГ статистически значимо не различалась между группами и составила 31 (51,7%) случай в группе ИБС и 33 (55,0%) - в группе КСХ, $p = 0,855$. Частота артериальной гипертензии также статистически значимо не различалась: 12 (20,0%) и 7 (11,7%) соответственно, $p = 0,317$. Полученные результаты показали, что для диагностики кардиального синдрома X наибольшее практическое значение имеют данные коронарографии и нагрузочных проб в сочетании с тщательной оценкой клинической картины заболевания. Именно эти методы позволяют исключить обструктивное поражение коронарных артерий, уточнить характер болевого синдрома и повысить точность диагностики КСХ. Возраст пациента при этом следует рассматривать не как самостоятельный диагностический критерий, а как дополнительную клиничко-анамнестическую характеристику. В этой связи на основании результатов собственных исследований, а также данных литературы для практических кардиологов республики был разработан алгоритм диагностики больных с кардиальным синдромом X (рисунок 4.3).

Подводя краткий итог проведённым исследованиям по изучению патогенетического фактора КСХ следует отметить разнообразие причин и патогенетических механизмов, которые обуславливают микроваскулярные нарушения. В конечном итоге все эти нарушения приводят к снижению вазодилатационного резерва. Для этих механизмов не всегда необходимы сложные условия по типу нарушения функции эндотелия, а достаточно присутствие длительного влияния обычных факторов риска таких как: ожирение, дислипидемия, дефицит эстрогенов, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и диабет.

Все эти состояния связаны со снижением дозирования оксида азота и уменьшением его стимулированного бионакопления у пациентов с ангиографически нормальными коронарными артериями. Надо отметить, что присутствие обычных факторов риска само по себе может быть связано с

коронарной эндотелиальной дисфункцией, их воздействие относительно не часто приводит к болевым эпизодам.



Рисунок 4.3.- Алгоритм диагностики и принципов лечения пациентов с кардиальным синдромом X

Таким образом, вероятно, существуют какие-то дополнительные факторы, которые вносят вклад в возникновение болевого синдрома у большинства пациентов с КСХ, имеющих эндотелиальную дисфункцию. Основываясь на данных результатов полученных исследований и практических наблюдений нами рекомендован патогенетический курс терапии КСХ.

Эффективность терапии обусловлена своевременностью начатого лечения. В терапии КСХ отдаётся предпочтение препаратам, вызывающие

селективную блокаду рецепторов ангиотензина-II. В данном аспекте патогенетически обоснованными являются И-АПФ и АРА II мы с успехом применяем в лечении таких пациентов в РКЦ кардиологии г. Душанбе. На первых этапах лечения нами применялись каптоприл, эналаприл, лозартан, а в современных условиях нами успешно применяется кандесартан. Данный препарат как блокатор рецепторов ангиотензина II, оказывает высокую эффективность с улучшением функции поджелудочной железы.

Особенно у пациентов с повышенным уровнем сахара в β -клетках поджелудочной железы человека имеется ренин-ангиотензиновая система, представленная в том числе рецепторами ангиотензина 1 типа. По этой причине повышенный уровень ангиотензина II нарушает первую фазу выделения инсулина β -клетками, возможно, за счёт нарушения кровотока внутри островков Лангерганса. Активация РАС в поджелудочной железе провоцирует повреждение β -клеток при сахарном диабете. На фоне длительной гипергликемии токсическое влияние глюкозы и продуктов её метаболизма может активировать местную РАС поджелудочной железы. Исследования в данном плане позволили авторам сделать обоснование в назначении триметазидина: «Триметазидин является ингибитором фермента 3-кето ацил-коэнзим-А-тиолазы, который ингибирует окислительное фосфорилирование, увеличивает утилизацию глюкозы и выработку АТФ, тем самым ограничивая образование и внеклеточное высвобождение аденозина». [40, с.22].

К другим факторам, которые могут стимулировать РАС поджелудочной железы, относят гиперлипидемию, ожирение, воспаление, а также повышение АД. Активация РАС сопровождается нарушением структуры островкового аппарата, развитием фиброза и апоптоза. Применение блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана. Следующими препаратами в лечении являются:

Ранолазин оказывает антиангинальное действие за счёт уменьшения перегрузки кальцием в кардиомиоцитах, находящихся в состоянии ишемии, путём блокады медленных натриевых каналов. Накопление ионов натрия внутри клетки приводит к снижению перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция. В результате устраняется внутриклеточный дисбаланс ионов, характерный для ишемии. О данном препарате авторы пишут: «Ранолазин является относительно новым лекарственным средством для лечения стенокардии. Препарат ингибирует поздний ток ионов натрия и таким образом улучшает диастолическую функцию левого желудочка». [40, с.22].

Никорандил - активатор АТФ-зависимых калиевых каналов, обладает выраженным антиангинальным и вазодилатационным эффектом. Нитратоподобный эффект заключается в увеличении внутриклеточного содержания циклического гуанилмонофосфата (цАМФ) плюс как самостоятельный донатор NO, в результате чего увеличивается продукция эндотелий-зависимого фактора релаксации, что ведёт к снижению преднагрузки, усиливается защита миокардиоцитов при ишемии. На основании следующих исследований авторы делают заключение: «В работе Н. Yamabe et al. внутривенное введение никорандила во время исследования перфузии миокарда приводило к значительному уменьшению степени тяжести нарушения перфузии у пациентов со стенокардией и почти нормальной КАГ». [40, с. 22].

L-аргинин также следует использовать как препарат повышающий дозирование оксида азота и улучшающий эндотелиальную дисфункцию. Среди более новых препаратов авторы рекомендуют следующие: «Имипрамин – один из наиболее широко используемых антидепрессантов, его влияние основано на ингибировании поглощения серотонина и норадреналина. Он также является ингибитором висцеральной боли и поэтому может оказаться полезным в лечении рефрактерной МСС». [40, с.23].

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ НА ФОНЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НАГРУЗОЧНОЙ ПРОБЫ В ДИАГНОСТИКЕ КСХ

Обоснованием использования нагрузочной пробы с дипиридамолом для диагностики КСХ является возможность путём стимуляции бета-рецепторов миокарда вызвать возникновение регионарной дискинезии (гипокинезии) вследствие нарастающей ишемии миокарда у больных ИБС.

В основе идеи использования препарата при КСХ, лежала возможность стимуляции как глобальной, так и регионарной сократимости миокарда при гипотетическом отсутствии поражения коронарных сосудов атеросклеротическим процессом.

Нагрузочная проба с дипиридамолом была проведена у отдельной подвыборки пациентов, включавшей 20 больных ИБС и 20 больных с КСХ. В группу пациентов с КСХ вошли лица, в клинической картине которых преобладал ангинозный приступ, при этом состояние коронарных артерий по данным обследования было удовлетворительным, без признаков атеросклеротических поражений. Причина болевого синдрома у этих пациентов оставалась неуточнённой, однако клиническая картина напоминала типичные проявления ИБС.

Возраст больных ИБС в данной подвыборке составил 62,0 [58,0-66,0] лет. Следует отметить, что все 20 пациентов этой группы были мужчинами. В группе больных с КСХ было 12 (60,0%) женщин и 8 (40,0%) мужчин, а возраст составил 54,0 [49,0-59,0] лет. Возраст пациентов с ИБС был статистически значимо выше, чем у больных с КСХ, $p < 0,05$.

Анализ общей сократительной способности миокарда ЛЖ у больных ИБС показал значительное преобладание лиц с наличием зон асинергии ЛЖ - 19 (95,0%) пациентов. Лишь у 1 (5,0%) больного нарушений кинетики стенок сердца выявлено не было. С целью оценки локальной сократимости ЛЖ у больных ИБС была проанализирована кинетика 320 сегментов. Из них 150 (46,9%) сегментов сокращались с нормальной амплитудой, 112 (35,0%)

находились в состоянии гипокинеза, 40 (12,5%) - в состоянии акинеза и 18 (5,6%) - в состоянии дискинеза (рисунок 5.1).

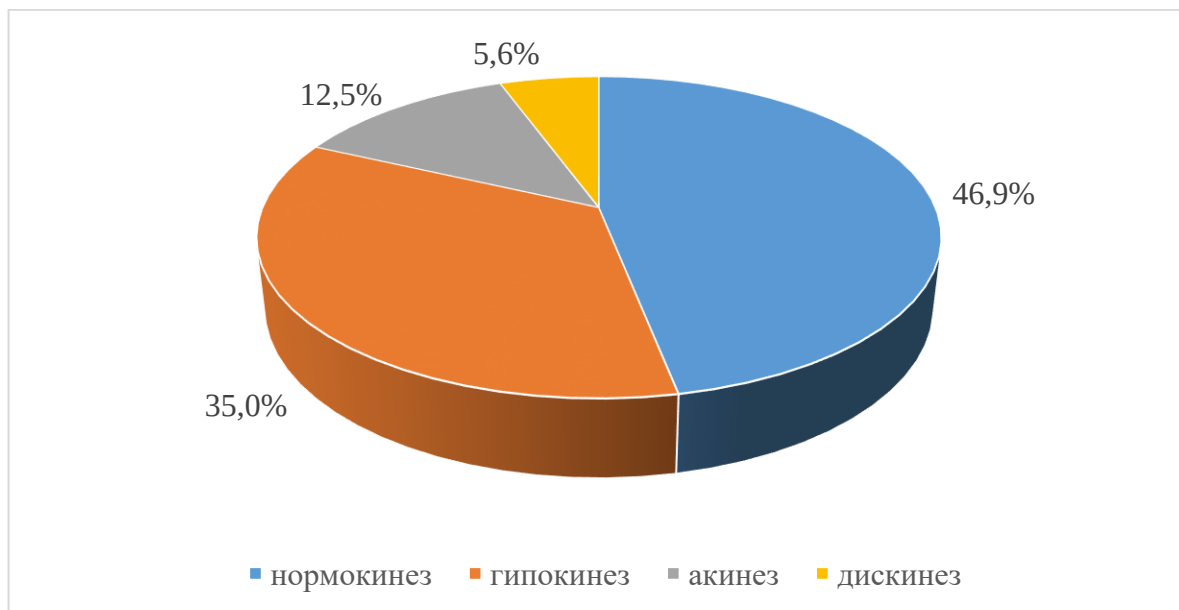


Рисунок 5.1.-Сегментарная сократимость левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца

Из общепринятых 16 сегментов левого желудочка у больных ИБС нарушения сократимости миокарда в покое по данным ЭхоКГ были выявлены у 19 из 20 пациентов, что составило 95,0%; лишь у 1 (5,0%) больного нарушений кинетики стенок сердца не выявлено.

Всего в группе ИБС были проанализированы 320 сегментов, из которых нарушения сегментарной сократительной способности миокарда обнаружены в 170, что составило 53,1%.

В группе КСХ также были проанализированы 320 сегментов левого желудочка, при этом нарушения кинетики выявлены в 99 сегментах, что составило 30,9%. Таким образом, у больных ИБС сегментарные нарушения сократимости миокарда встречались чаще и были более выраженными, чем у пациентов с КСХ.

При сопоставлении числа поражённых сегментов на одного пациента установлено, что в группе ИБС медиана составила 9,5 [6,0-12,0], тогда как в группе КСХ - 3,5 [2,0-7,5]; различия между группами были статистически значимыми, $p=0,004$ (таблица 5.1).

Таблица 5.1. - Распределение количества зон асинергии миокарда (n=20)

Количество сегментов ЛЖ с нарушенной кинетикой	КСХ		ИБС	
	абс	сегменты	абс	Сегменты
0 сегментов	0	0	1	0
2 сегмента	8	16	1	2
3 сегмента	2	6	2	6
4 сегмента	2	8	0	0
5 сегментов	1	5	1	5
7 сегментов	2	14	1	7
8 сегментов	1	8	4	32
10 сегментов	2	20	0	0
11 сегментов	2	22	4	44
12 сегментов	0	0	4	48
13 сегментов	0	0	2	26
Всего	20	99	20	170
Количество сегментов с нарушенной кинетикой на 1 пациента, Ме [Q1-Q3]	3,5 [2,0-7,5]		9,5 [6,0-12,0]	
	p=0,004			

Примечание: p - статистическая значимость межгруппового различия по числу пораженных сегментов на 1 пациента по критерию Манна-Уитни

После введения дипиридамола к концу нагрузочной пробы у пациентов с верифицированным диагнозом ИБС отмечалось статистически значимое повышение как систолического, так и диастолического артериального давления, а также частоты сердечных сокращений.

Так, систолическое артериальное давление увеличилось с 127,5 [119,0-136,1] до 138,0 [132,3-143,7] мм рт.ст., $p<0,001$. Диастолическое артериальное давление повысилось с 84,0 [75,5-92,5] до 99,0 [87,6-110,4] мм рт.ст., $p<0,001$.

На этом фоне частота сердечных сокращений возросла с 75,0 [69,3-80,7] до 112,0 [100,6-123,4] уд/мин, $p<0,001$ (таблица 5.2).

Таблица 5.2. - Показатели внутрисердечной гемодинамики на фоне пробы с дипиридамолом у больных с ишемической болезнью сердца

Показатель гемодинамики	До пробы, Ме [Q1-Q3]	После дипиридамола, Ме [Q1-Q3]	P
АД сист., мм рт.ст.	127,5 [119,0-136,1]	138,0 [132,3-143,7]	<0,001
АД диаст., мм рт.ст.	84,0 [75,5-92,5]	99,0 [87,6-110,4]	<0,001
ЧСС, уд/мин	75,0 [69,3-80,7]	112,0 [100,6-123,4]	<0,001
КСР ЛЖ, см	4,00 [3,43-4,57]	3,40 [2,54-4,25]	<0,001
КДР ЛЖ, см	5,50 [4,65-6,35]	5,70 [4,84-6,55]	<0,001
ТМд, см	0,96 [0,91-1,02]	0,90 [0,75-1,03]	0,015
ПЖ, см	3,00 [2,71-3,29]	3,00 [2,43-3,57]	0,970
АО, см	2,85 [2,79-2,90]	2,82 [2,75-2,89]	<0,001
ТМс, см	1,13 [1,04-1,21]	1,24 [1,15-1,33]	<0,001
ИКСО, мл/м ²	51,0 [42,5-59,5]	36,5 [26,5-46,5]	<0,001
ИКДО, мл/м ²	101,0 [89,6-112,4]	109,0 [100,5-117,5]	<0,001
МЖПд, см	0,95 [0,83-1,06]	0,98 [0,90-1,06]	0,004
МЖПс, см	0,99 [0,91-1,08]	1,14 [1,06-1,23]	<0,001
ФВ, %	51,0 [42,5-59,5]	58,0 [48,0-68,0]	<0,001
ИУО, мл/м ²	55,0 [50,7-59,3]	71,0 [68,2-73,8]	<0,001
ИСЛЖ	1,13 [0,93-1,33]	1,49 [1,34-1,63]	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей до и после пробы с дипиридамолом по критерию Вилкоксона для связанных выборок

Введение дипиридамола сопровождалось также изменениями внутрисердечной гемодинамики. У больных ИБС наблюдалось статистически значимое уменьшение КСР ЛЖ с 4,00 [3,43-4,57] до 3,40 [2,54-4,25] см, $p < 0,001$, а также ИКСО с 51,0 [42,5-59,5] до 36,5 [26,5-46,5] мл/м², $p < 0,001$. Одновременно отмечалось увеличение ТМс с 1,13 [1,04-1,21] до 1,24 [1,15-1,33] см, $p < 0,001$, ИКДО с 101,0 [89,6-112,4] до 109,0 [100,5-117,5] мл/м², $p < 0,001$, МЖПс с 0,99 [0,91-1,08] до 1,14 [1,06-1,23] см, $p < 0,001$, ФВ с 51,0 [42,5-59,5] до 58,0 [48,0-68,0]%, $p < 0,001$, ИУО с 55,0 [50,7-59,3] до 71,0 [68,2-73,8] мл/м², $p < 0,001$ и ИСЛЖ с 1,13 [0,93-1,33] до 1,49 [1,34-1,63], $p < 0,001$.

Размер правого желудочка статистически значимо не изменялся и составил 3,00 [2,71-3,29] см до пробы и 3,00 [2,43-3,57] см после введения дипиридамола, $p=0,970$.

Эхокардиографические изменения на фоне пробы с дипиридамолом у больных ИБС характеризовались статистически значимым уменьшением КСР ЛЖ с 4,00 [3,43-4,57] до 3,40 [2,54-4,25] см, $p<0,001$. Одновременно отмечалось увеличение ФВ левого желудочка с 51,0 [42,5-59,5] до 58,0 [48,0-68,0]%, $p<0,001$. В то же время показатель, характеризующий конечный систолический объем, ИКСО, статистически значимо снижался с 51,0 [42,5-59,5] до 36,5 [26,5-46,5] мл/м², $p<0,001$.

Обращает на себя внимание, что при нагрузочной пробе с дипиридамолом КДР ЛЖ и ИКДО также увеличивались: КДР ЛЖ - с 5,50 [4,65-6,35] до 5,70 [4,84-6,55] см, $p<0,001$, ИКДО - с 101,0 [89,6-112,4] до 109,0 [100,5-117,5] мл/м², $p<0,001$. Наряду с этим на фоне уменьшения линейных размеров ЛЖ в систолу и снижения ИКСО отмечалось увеличение ИУО с 55,0 [50,7-59,3] до 71,0 [68,2-73,8] мл/м², $p<0,001$.

Таким образом, применение нагрузочной пробы с дипиридамолом сопровождалось изменениями внутрисердечной гемодинамики, проявлявшимися уменьшением систолических размеров ЛЖ, снижением ИКСО, увеличением ИУО и ФВ. Эти изменения могут отражать мобилизацию функциональных резервов миокарда в ответ на фармакологическую нагрузку.

Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу на фоне нагрузочной пробы с дипиридамолом изменялась незначительно, однако по данным учебной синтетической базы это изменение достигало статистической значимости: показатель МЖПд увеличивался с 0,95 [0,83-1,06] до 0,98 [0,90-1,06] см, $p=0,004$. Более выраженные изменения регистрировались в систолу: толщина межжелудочковой перегородки в систолу увеличивалась с 0,99 [0,91-1,08] до 1,14 [1,06-1,23] см, $p<0,001$.

Аналогичная направленность отмечалась и со стороны толщины задней стенки ЛЖ в систолу. Этот показатель статистически значимо увеличивался с 1,13 [1,04-1,21] до 1,24 [1,15-1,33] см, $p < 0,001$. Следовательно, утверждение об отсутствии статистически значимых изменений для данного показателя является некорректным.

Для диагностики и раннего выявления ишемических нарушений по данным эхокардиографии важное значение имеет показатель ИСЛЖ, отражающий сократительную способность миокарда. На фоне применения дипиридамола у пациентов с верифицированной ишемией миокарда этот показатель увеличивался с 1,13 [0,93-1,33] до 1,49 [1,34-1,63] ед., $p < 0,001$. Это указывает на статистически значимые изменения сократительно-функцио-нальных параметров миокарда в условиях фармакологической нагрузки.

Как показывают результаты введения вазодилататора дипиридамола у пациентов отмечается повышение общей сократимости миокарда на фоне повышенного потребляемого кислорода, что в свою очередь неизбежно приводит к развитию ишемии в других зонах миокарда за счёт повышения сократительной способности. Это обстоятельство неизбежно способствует повышению зон с нарушением баланса потребления кислорода и крови с позиций недостатка его доставки в миокард по атеросклеротическим или окклюзированным артериям. Это обстоятельство также следует рассматривать как типичное атеросклеротическое поражение коронарных артерий, причём крупного и среднего калибра в миокарде.

Если исходно количество нормально сокращающихся сегментов составляло 150 из 320, или 46,9%, то после нагрузочной пробы с дипиридамолом 9 сегментов утратили нормокинез и перешли в состояние гипокинеза. В результате число нормально сокращающихся сегментов уменьшилось до 141, или 44,1%. Такие изменения могут отражать ухудшение локальной сократимости миокарда на фоне фармакологической нагрузки и

свидетельствовать о недостаточности функционального резерва отдельных миокардиальных сегментов.

В свою очередь из 112 сегментов, находившихся до введения препарата в состоянии гипокинеза, что соответствовало 35,0%, у 6 сегментов сократительная способность дополнительно снижалась, и они переходили в akinетическое состояние. Таким образом, число akinетичных сегментов увеличивалось с 40 до 41, а их доля составляла 12,8% от общего количества сегментов. Кроме того, из 40 сегментов с akinезом у 5 происходила дальнейшая отрицательная динамика с переходом в состояние дискинеза. Вследствие этого количество дискинетичных сегментов увеличивалось с 18 до 23, то есть с 5,6% до 7,2% от общего числа сегментов левого желудочка.

Следовательно, после нагрузочной пробы с дипиридамолом распределение сегментов в группе ИБС приобретало следующий вид: нормокинез - 141 (44,1%), гипокинез - 115 (35,9%), akinез - 41 (12,8%), дискинез - 23 (7,2%). Это указывает на перераспределение сегментов в сторону более выраженных нарушений локальной сократимости миокарда на фоне фармакологической нагрузки (рисунок 5.2.).

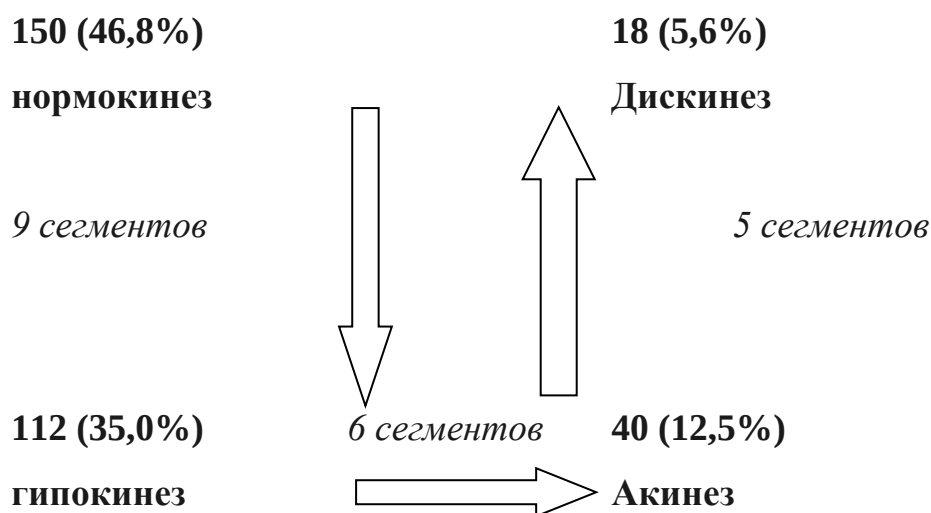


Рисунок 5.2. - Динамика изменения сегментов миокарда на фоне применения дипиридамола у пациентов с ишемической болезнью сердца

Таким образом, под влиянием дипиридамола у большей части пациентов с ИБС согласно патогенетическому влиянию препарата

происходит усиление сократительной способности миокарда. Однако, при нарушенном т.е. при наличии ишемизированных сегментов в миокарде происходят изменения, которые в конечном итоге усугубляют количество сегментов неспособных к нормальному сокращению. Результаты полученных исследований позволяют предполагать, что чем выше степень и количество ишемизированных участков в миокарде, тем выраженно становятся изменения сегментарного дисбаланса. В конечном итоге это сказывается на уменьшении зон и сегментов с нормокинезом и увеличением сегментов гипокинеза. Такое состояние обусловлено кардиосклерозом на фоне длительно протекающего атеросклеротического процесса.

Подводя итог нагрузочной пробы с дипиридамолом надо сказать, что в целом у всех пациентов с истинным ишемизированным состоянием миокарда регистрируется повышение сократительной способности выражаясь в увеличении ФВ, снижении показателей ИКСО и КСРЛЖ на фоне увеличения ИСЛЖ до 1,49 на фоне увеличения зон и сегментов, с гипокинезом и akinетическим состоянием.

Анализ общей сократительной способности миокарда ЛЖ у пациентов с выраженными болевыми ощущениями в области сердца, не имевших ЭКГ-признаков ИБС, то есть у больных с КСХ, показал наличие зон асинергии у всех обследованных данной группы - у 20 из 20 пациентов, что составило 100,0%. Для сравнения, у пациентов с ИБС данный показатель составил 19 из 20, или 95,0%.

Как и у пациентов группы ИБС, у больных с КСХ был проведён анализ 320 сегментов ЛЖ. Установлено, что большая часть сегментов сохраняла нормокинез и сокращалась с нормальной силой и амплитудой - 221 из 320, что составило 69,1%. В то же время 99 сегментов, или 30,9%, имели различные степени нарушения сократительной способности. Следует отметить, что число изменённых сегментов в группе КСХ было на 71 меньше, чем у пациентов с ИБС.

Гипокинетическое состояние было выявлено в 54 из 320 сегментов, что составило 16,9%, акинетическое - в 28 из 320, или 8,8%, тогда как состояние дискинеза регистрировалось в 17 из 320 сегментов, или в 5,3% случаев (рисунок 5.3).

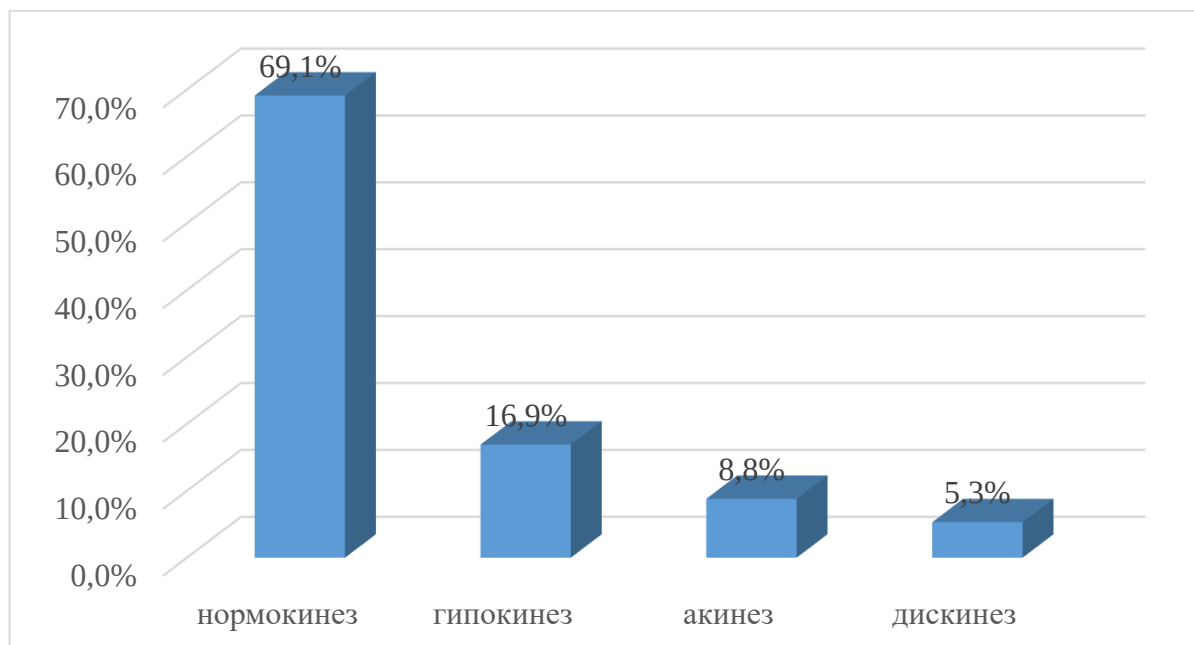


Рисунок 5.3. - Сегментарная сократимость левого желудочка у больных с кардиальным синдромом X

Таким образом, несмотря на наличие зон асинергии у всех пациентов с КСХ, выраженность сегментарных нарушений сократимости миокарда у них была меньше, чем в группе ИБС.

Из общепринятых 16 сегментов ЛЖ нарушение сократимости миокарда в 1 сегменте у пациентов с КСХ не регистрировалось ни у одного больного. Наиболее часто выявлялось поражение 2 сегментов - у 8 из 20 пациентов, что составило 40,0%. Нарушение сократимости в 3 сегментах регистрировалось у 2 (10,0%) пациентов, в 4 сегментах - у 2 (10,0%), в 5 сегментах - у 1 (5,0%), в 7 сегментах - у 2 (10,0%), в 8 сегментах - у 1 (5,0%), в 10 сегментах - у 2 (10,0%) и в 11 сегментах - у 2 (10,0%) пациентов.

Следовательно, в группе больных с КСХ нарушения сократительной способности миокарда были выявлены в 99 из 320 сегментов, что составило 30,9%. Данный показатель был ниже, чем у пациентов с ИБС, у которых

число изменённых сегментов составило 170 из 320, или 53,1%. Таким образом, несмотря на наличие зон асинергии у всех больных с КСХ, суммарная выраженность сегментарных нарушений сократимости миокарда у них была меньше, чем в группе ИБС.

В сравнении с пациентами ИБС в группе КСХ обращало на себя внимание более частое ограниченное 2-сегментное поражение, выявленное у 8 больных. Одновременно у пациентов с КСХ сохранялось большее количество сегментов с нормокинезом, что соответствует ранее установленному преобладанию нормально сокращающихся сегментов в данной группе. Это позволяет считать, что у пациентов с КСХ нарушения локальной сократимости носили менее выраженный и более ограниченный характер, чем у больных ИБС.

На фоне применения дипиридамола у пациентов с КСХ регистрировалось статистически значимое повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений. Систolicеское артериальное давление повышалось с 140,8 [136,5-145,1] до 149,0 [141,9-156,1] мм рт.ст., $p=0,004$. Диастолическое артериальное давление увеличивалось с 84,0 [78,3-89,7] до 93,0 [84,4-101,6] мм рт.ст., $p=0,011$. Частота сердечных сокращений возрастала с 78,0 [69,4-86,6] до 95,0 [86,4-103,6] уд/мин, $p=0,001$. Эти изменения отражают гемодинамическую реакцию сердечно-сосудистой системы на фармакологическую нагрузку.

Изначально пациентов с КСХ отличала эхокардиографическая картина более выраженного расширения полостей сердца по сравнению с больными ИБС. Так, КСР ЛЖ у пациентов с КСХ колебался от 4,7 до 8,85 см, а КДР ЛЖ - от 5,5 до 9,9 см. Кроме того, у данной группы отмечались большие размеры правого желудочка и левого желудочка по сравнению с пациентами ИБС.

Показатель внутреннего линейного размера аорты в динамике пробы у пациентов с КСХ статистически значимо не изменялся и составлял 3,10 [3,04-3,16] см до нагрузки и 3,10 [3,01-3,19] см после неё, $p=0,882$.

Аналогично, линейный размер правого желудочка в динамике пробы также существенно не изменялся и составил 3,60 [3,03-4,17] см до пробы и 3,80 [3,23-4,37] см после нее, $p=0,091$.

В то же время эхокардиографические показатели регистрировали статистически значимое уменьшение КСР ЛЖ с 6,60 [5,74-7,46] до 6,20 [5,34-7,06] см, $p=0,018$. Это может отражать изменение внутрисердечной гемодинамики на фоне фармакологической нагрузки. Следует отметить, что у больных ИБС уменьшение КСР ЛЖ также наблюдалось.

Если у больных ИБС КДР ЛЖ и ИКДО на фоне дипиридамола имели тенденцию к увеличению, то у пациентов с КСХ эти показатели статистически значимо не изменялись. Так, КДР ЛЖ составил 6,90 [6,04-7,76] см до пробы и 6,80 [5,94-7,66] см после неё, $p=0,412$, а ИКДО - 166,0 [145,5-186,5] мл/м² и 155,5 [138,1-172,9] мл/м² соответственно, $p=0,143$. Одновременно у пациентов с КСХ наблюдалось статистически значимое снижение ИКСО с 92,5 [82,5-102,5] до 74,0 [66,9-81,1] мл/м², $p=0,001$.

ФВ у пациентов с КСХ на фоне пробы увеличивалась лишь умеренно - с 51,0 [43,9-58,1] до 52,5 [45,4-59,6]%, $p=0,046$. Аналогично, ИУО увеличивался в обеих группах, но абсолютное значение после нагрузки было выше у больных ИБС - 71,0 [68,2-73,8] мл/м² против 58,5 [48,5-68,5] мл/м² у пациентов с КСХ (таблица 5.3).

Показатели толщины миокарда задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки в диастолический период у пациентов с КСХ на фоне применения дипиридамола статистически значимо не изменялись.

Так, ТМд составила 0,80 [0,74-0,86] см до пробы и 0,90 [0,81-0,99] см после неё, $p=0,067$, а МЖПд - 0,80 [0,71-0,89] см и 0,90 [0,79-1,01] см соответственно, $p=0,056$. Таким образом, для обоих показателей в диастолу отмечалась лишь тенденция к увеличению, не достигавшая уровня статистической значимости.

В то же время в систолический период регистрировались более выраженные изменения. Толщина задней стенки ЛЖ в систолу

увеличивалась с 0,90 [0,81-0,99] до 1,16 [1,07-1,25] см, $p=0,002$, а толщина межжелудочковой перегородки в систолу - с 0,90 [0,84-0,96] до 1,20 [1,11-1,29] см, $p=0,001$.

Для дифференциальной оценки между ИБС и КСХ особый интерес представляет показатель ИСЛЖ, отражающий сократительное состояние левого желудочка. У пациентов с КСХ на фоне пробы с дипиридамолом ИСЛЖ снижался с 1,26 [1,15-1,37] до 1,11 [1,05-1,17], $p=0,004$ (таблица 5.3).

Таблица 5.3. - Показатели внутрисердечной гемодинамики на фоне пробы с дипиридамолом у больных с кардиальным синдромом X

Показатель гемодинамики	До нагрузочной пробы, Ме [Q1-Q3]	После нагрузочной пробы, Ме [Q1-Q3]	P
АД сист., мм рт.ст.	140,8 [136,5-145,1]	149,0 [141,9-156,1]	0,004
АД диаст., мм рт.ст.	84,0 [78,3-89,7]	93,0 [84,4-101,6]	0,011
ЧСС, уд/мин	78,0 [69,4-86,6]	95,0 [86,4-103,6]	0,001
КСР ЛЖ, см	6,60 [5,74-7,46]	6,20 [5,34-7,06]	0,018
КДР ЛЖ, см	6,90 [6,04-7,76]	6,80 [5,94-7,66]	0,412
ФВ, %	51,0 [43,9-58,1]	52,5 [45,4-59,6]	0,046
ИУО, мл/м ²	45,5 [36,9-54,1]	58,5 [48,5-68,5]	0,002
ПЖ, см	3,60 [3,03-4,17]	3,80 [3,23-4,37]	0,091
АО, см	3,10 [3,04-3,16]	3,10 [3,01-3,19]	0,882
ИКСО, мл/м ²	92,5 [82,5-102,5]	74,0 [66,9-81,1]	0,001
ИКДО, мл/м ²	166,0 [145,5-186,5]	155,5 [138,1-172,9]	0,143
ТМд, см	0,80 [0,74-0,86]	0,90 [0,81-0,99]	0,067
ТМс, см	0,90 [0,81-0,99]	1,16 [1,07-1,25]	0,002
МЖПд, см	0,80 [0,71-0,89]	0,90 [0,79-1,01]	0,056
МЖПс, см	0,90 [0,84-0,96]	1,20 [1,11-1,29]	0,001
ИСЛЖ, ед.	1,26 [1,15-1,37]	1,11 [1,05-1,17]	0,004

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей до и после пробы с дипиридамолом по критерию Вилкоксона для связанных выборок

Это указывает на статистически значимую динамику данного показателя в условиях фармакологической нагрузки и позволяет рассматривать его как один из информативных параметров при сопоставлении сократительных нарушений у пациентов с КСХ и ИБС.

Следовательно, применение дипиридамола у больных ИБС сопровождается гемодинамической нагрузкой на миокард и увеличением его потребности в кровоснабжении. В этих условиях у части пациентов

выявляется ухудшение локальной сократимости ранее изменённых и прилежащих сегментов, что проявляется переходом части сегментов из состояния нормокинеза в гипокинез, из гипокинеза в акинез и из акинеза в дискинез. Такая динамика соответствует ишемическому типу ответа миокарда на фармакологическую нагрузку.

Несколько иной характер влияния дипиридамола наблюдался у пациентов с КСХ. У них на фоне пробы отмечалось снижение ИСЛЖ с 1,26 [1,15-1,37] до 1,11 [1,05-1,17], $p=0,004$, что указывает на достоверную динамику сократительного состояния левого желудочка. Таким образом, у пациентов с КСХ проба с дипиридамолом сопровождалась изменением функциональных эхокардиографических показателей.

Эхокардиографические результаты исследования сегментарной сократимости на фоне применения дипиридамола у пациентов с КСХ показали, что из 54 сегментов, исходно находившихся в состоянии гипокинеза, 4 сегмента после нагрузки перешли в состояние нормокинеза. Следовательно, число нормально сокращающихся сегментов увеличилось с 221 до 225, то есть с 69,1% до 70,3% от общего количества проанализированных сегментов. Из 17 сегментов, исходно находившихся в состоянии дискинеза, у 3 после пробы отмечался переход в акинетическое состояние, а у 6 - в гипокинез.

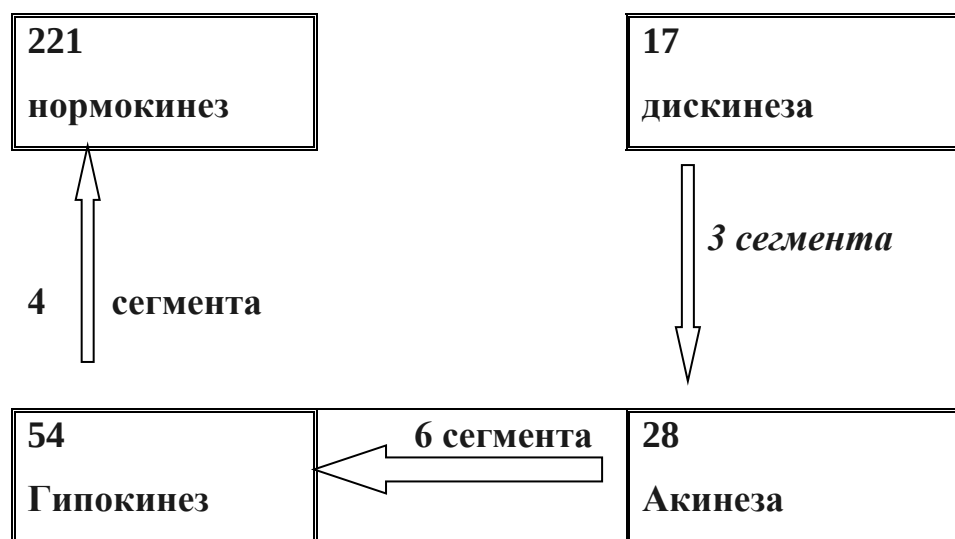


Рисунок 5.4.-Динамика сегментарной сократимости левого желудочка при нагрузке дипиридамолом у пациентов с КСХ

В результате количество дискинетичных сегментов уменьшилось с 17 до 8, то есть с 5,3% до 2,5%. Одновременно число гипокинетичных сегментов изменилось с 54 до 56, а акинетичных - с 28 до 31 (рисунок 5.4).

Таким образом, после пробы с дипиридамолом распределение сегментов в группе КСХ выглядело следующим образом: нормокинез - 225(70,3%), гипокинез - 56(17,5%), акинез - 31(9,7%), дискинез - 8(2,5%). Общее число сегментов с нарушенной сократимостью уменьшилось с 99(30,9%) до 95 (29,7%). Это свидетельствует о частичном улучшении сегментарной сократимости миокарда у пациентов с КСХ на фоне фармакологической пробы, главным образом за счёт уменьшения числа дискинетичных сегментов и увеличения числа сегментов с нормокинезом.

Как показывает общая глобальная сократимость миокарда ЛЖ под влиянием дипиридамола имеет разнонаправленное действие на миокард. При патогенетической ишемии, связанной с различными этиологическими факторами и нарушением микроциркуляции т.е. у пациентов с КСХ в части сегментов с гипокинетическим и акинетическим состоянием сохраняется исходный характер нарушений сегментарной и локальной сократимости. При этом у большей части пациентов на фоне препарата не регистрируется статистически значимого усиления такого как мы наблюдаем у пациентов с ИБС. У пациентов с ИБС сегментарная сократимость во многом обусловлена адекватностью кровообращения, и нагрузочная проба способствует повышению сократимости вследствие патогенетического влияния препарата. В тоже время мощный инотропный эффект компенсирует общую глобальную сократимость миокарда повышая её в целом. Однако при различных этиологических факторах ишемии от электролитного баланса до эндокринопатий и нарушения микроциркуляции такого действия мы у пациентов с КСХ не наблюдается. В этой связи считаем, что однократное применение дипиридамола в качестве диагностического препарата для

диагностики или исключения ИБС может быть использовано в кардиологической практике. При увеличении показателя ИСЛЖ по сравнению с исходным или появление нарушений сегментарной сократимости наиболее вероятным диагнозом является ИБС, которым необходима дальнейшая коронарография. При уменьшении показателя ИСЛЖ или увеличение глобальной сократимости миокарда наиболее вероятным диагнозом является КСХ. Следовательно, стресс-эхоКГ с использованием дипиридамола является более чувствительным и специфичным методом диагностики стенозирующего атеросклероза при ИБС на коронарных артериях. Стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом позволяет определить локализацию стенозирующего атеросклероза ранее интактных коронарных артерий.

ГЛАВА 6. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В практической кардиологии последних лет все чаще стали встречаться пациенты с относительно новым патологическим состоянием, когда имеется выраженный ангинозный синдром без выраженных атеросклеротических процессов в коронарных артериях. Г.Ф. Ланг в мае 1935 г. на XII Всесоюзном съезде терапевтов подчёркивал: «Значение в аппарате кровообращения функции сосудов (артерий, капилляров, вен) получило совершенно новую оценку и весь аппарат кровообращения-сердце, сосуды, регулирующий прибор- рассматривается как одно функциональное целое, определённые части которого находятся в неразрывной функциональной связи между собой». [31, с.39]. В мировой практике такой синдром относят к X-синдрому. Синонимами такого состояния в различных клиниках мира используют следующие определения: кардиальный синдром X (syndrome X), микроваскулярная стенокардия, стенокардия с поражением сосудов малого диаметра, болезнь малых сосудов (small vessel disease), синдром Джорлина-Лайкоффа (Gorlin-Licoff syndrome), микроваскулярная болезнь и др. Как показали современные аспекты по вопросам X-синдрома по сегодняшний день нет единых критериев его диагностики и степени тяжести. В различных регионах данную форму ИБС трактуют под разными терминами и в этом плане авторы отмечают: «В настоящее время в разных источниках её называют по-разному: дисфункцией коронарных микрососудов, коронарным синдромом медленного потока, ишемией без обструкции КА (INOCA), коронарной микрососудистой болезнью (CMD – coronary microvascular disease), микрососудистой (микроваскулярной) стенокардией». [31, с.42]. Так, профессор Дмитриев И.В. говорит: «С нашей точки зрения в клинической и морфологической практике более целесообразно использовать термин «коронарная микрососудистая болезнь» (КМБ). Это термин включает любое состояние, связанное с нарушением функции и/или структуры

коронарного МЦР, приводящее к ишемии миокарда при отсутствии гемодинамически значимых поражений эпикардальных КА». [Дмитриев Стр 42].

В настоящее время отсутствует единое, общепринятое определение КСХ. Для решения этой проблемы был проведён систематический обзор актуальной научной литературы с применением стандартизированной стратегии поиска, охвативший 57 публикаций. Из общего числа статей, 47 содержали информацию о распределении пациентов по полу. Результаты метаанализа показали объединённую долю женщин в выборке пациентов с КСХ, составившую 0,56 ($n=1934$, 95% доверительный интервал: 0,54–0,59). Исследование выявило 9 критериев включения и 43 критерия исключения, используемых в анализируемых статьях. Применение данных критериев к когорте пациентов с нормальными коронарными ангиограммами, проходивших лечение в условиях общей больницы в течение одного года, продемонстрировало вариабельность частоты возникновения КСХ в диапазоне от 3% до 11%. Многочисленные и разнообразные критерии включения и исключения, используемые в литературе, приводят к широкому спектру определений КСХ, что оказывает существенное влияние на оценку его распространённости.

В наших исследованиях в дальнейшем мы будем использовать термин кардиальный Х-синдром. Учитывая сложность и разноречивость патогенетических моментов в нашей работе поставлена цель изучения факторов формирования кардиального синдрома, диагностики его критериев и достоверной верификации. Для решения данного вопроса нами на первом этапе диагностического поиска был применён статистический анализ вероятного диагноза за последние 5 лет. Из общего числа поступивших пациентов с ИБС были отобраны только те пациенты, у которых коронарные сосуды были интактными. Как следствие именно эти пациенты имели большую вероятность иметь кардиальный Х-синдром.

По сегодняшний день мнения авторов и практические наблюдения подтверждают, что метод коронарной ангиографии считается золотым стандартом верификации ИБС. Однако существует и множество других методов оценки коронарного кровотока. Авторы указывают: «У каждого из методов измерения коронарного кровотока есть свои ограничения, но вместе они позволяют рассчитывать ряд показателей: абсолютный резерв кровотока, относительный резерв кровотока, резерв микрососудистого сопротивления, индекс микроциркуляторного сопротивления и другие». [31, с.43]. Более сложное в кардиологии является достоверная верификация диагноза КСХ и микроваскулярной стенокардии. Как показали результаты наших исследований и данные литературы коронарные артерии являются интактными и морфологически неизменёнными при наличии болевого синдрома в области сердца. По данным различных авторов, доля пациентов с ангинозным болевым синдромом и отсутствием гемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий может достигать 30,0-35,0% среди госпитализированных больных с подозрением на ИБС [78, 101]. В наших исследованиях данный показатель оказался ниже и составил 16,1%.

За 2018-2023 гг. был проведён ретроспективный анализ 763 стационарных карт пациентов с ИБС и выраженным болевым синдромом, которым выполнено коронарографическое обследование. По результатам КАГ у 640 больных были выявлены окклюзионно-стенотические поражения коронарных артерий, тогда как у 123 пациентов коронарные артерии оставались интактными, несмотря на наличие выраженных ангинозных болей за грудиной. Таким образом, именно 123 из 763 пациентов, что составило 16,1%, сформировали скрининговую группу больных с интактными коронарными артериями и ангинозным болевым синдромом, требовавших последующей дифференциальной диагностики в отношении кардиального синдрома Х.

Полученные нами данные согласуются с литературными сведениями о клинической неоднородности данной категории больных. Существенное

значение имело выявление сопутствующих состояний, способных модифицировать клиническую картину заболевания, затруднять дифференциальную диагностику и влиять на выраженность кардиалгий. В этой группе наиболее часто регистрировались тревожно-депрессивные состояния - у 44 пациентов. Взаимосвязь депрессии и болей в сердце была замечена авторами издавна о чём пишут: «Впервые взаимосвязь депрессии с развитием сердечно-сосудистых осложнений была выявлена >15 лет назад, когда полученные данные подтвердили, что у пациентов с депрессией, перенёсших ИМ, риск смерти от сердечно-сосудистых причин увеличивается в 3 раза независимо от возраста и других ФР». [44, с.59]. Патология желудочно-кишечного тракта, включая язвенную болезнь, хронический панкреатит, ГЭРБ и другие заболевания, - также у 44 пациентов, артериальная гипертензия без ЭКГ-признаков гипертрофии миокарда левого желудочка - у 18 больных, декомпенсированные формы сахарного диабета - у 14, климактерический синдром - у 12, кардиомиопатии различной этиологии - у 11, эндокринопатии, преимущественно патология щитовидной железы, - у 8, дегенеративные заболевания позвоночника - у 9, преходящие нарушения мозгового кровообращения - у 6, плевриты - у 4, желчекаменная болезнь с болевыми приступами - у 2 и вегетарианство - у 2 пациентов. Такой спектр коморбидных состояний подтверждает, что у больных с интактными коронарными артериями болевой синдром в области сердца может быть клинически сходным со стенокардией, но его патогенетическая основа нередко является более сложной и многофакторной.

Среди 123 пациентов с интактными коронарными артериями преобладали женщины - 76(61,8%), тогда как мужчин было 47(38,2%). Это наблюдение соответствует данным литературы, согласно которым женщины составляют основную часть пациентов с подозрением на микрососудистую ишемию и кардиальный синдром Х.

Для выявления диагностических критериев КСХ нами было проведено обследование 60 пациентов с данным диагнозом. По данным литературы

клиническая картина КСХ характеризуется полиморфным течением, и результаты нашего исследования в целом подтверждают эти представления. Так, среди обследованных пациентов данной группы преобладали женщины - 44 (73,3%), причём у большинства из них отмечался постменопаузальный период - 36 (60,0%). Возраст пациентов с КСХ составил 55,5 [49,0-61,0] лет при колебаниях от 40 до 68 лет. Мужчины составили лишь 16 (26,7%) от общего числа обследованных. Обращает на себя внимание и значительная продолжительность заболевания в данной группе, которая составляла 6,5 [4,0-8,0] года и была почти в 2 раза больше, чем у пациентов с ИБС.

С клинико-патогенетической точки зрения, полученные данные позволяют предполагать, что в основе формирования КСХ могут лежать нарушения вазомоторной регуляции на уровне преартериол и мелких миокардиальных сосудов. В условиях повышенной потребности миокарда в кислороде, возникающей при физической нагрузке, у здорового человека происходит адекватное расширение мелких сосудов и увеличение коронарного кровотока. У пациентов с КСХ, по-видимому, данный компенсаторный механизм реализуется неполноценно, что может способствовать возникновению ангинозного синдрома при отсутствии гемодинамически значимых поражений крупных коронарных артерий. Это предположение можно закрепить исследованиями Л.А. Буговой:

«Дисфункция мелких коронарных артерий диаметром < 500 мкм приводит к развитию микроваскулярной стенокардии». [11, с.65]. Кроме того, нами были выявлены факторы, способные усугублять клиническое течение заболевания. Так, повышенный ИМТ > 25 кг/м² в двух группах обследованных встречался практически одинаково часто и составил 50 (83,3%) случаев в группе ИБС и 49 (81,7%) - в группе КСХ. Следовательно, нормальная масса тела отмечалась лишь у 10 и 11 пациентов соответственно. В группе пациентов с КСХ курящих лиц не было, тогда как в группе ИБС курение отмечалось у 15 (25,0%) больных. Отягощённость по сердечно-

сосудистой патологии также существенно не различалась между группами и составила 31 (51,7%) случай в группе ИБС и 33 (55,0%) - в группе КСХ.

Таким образом, обследованные пациенты с КСХ характеризовались преобладанием женщин, в том числе женщин в постменопаузальном периоде, большей продолжительностью заболевания, высокой частотой избыточной массы тела и сопоставимой с группой ИБС отягощённостью по сердечно-сосудистой патологии. В отличие от больных ИБС, среди пациентов с КСХ курение не выявлялось.

Основной жалобой у пациентов обеих групп были боли в области сердца и ангинозные приступы. При анализе анамнестических данных установлено, что большая часть больных с КСХ связывала дебют заболевания и появление болевого синдрома с нервно-психическими факторами - 41 (68,3%), тогда как в группе пациентов с ИБС данный показатель составил 14 (23,3%). Это обстоятельство подчёркивает возможную роль психоэмоциональных механизмов в формировании клинической картины КСХ. О депрессии авторы заметили следующее: «Выраженную депрессивную симптоматику связывают с риском рецидива фибрилляции предсердий после кардиоверсии и летального исхода при мерцательной аритмии с ХСН». [18, с.65].

Коморбидные состояния и сопутствующая патология нередко сопровождали пациентов с КСХ. Наиболее часто в данной группе регистрировались тревожно-депрессивные состояния - 41 (68,3%), патология желудочно-кишечного тракта, включая язвенную болезнь и ГЭРБ, - 22 (36,7%), патология щитовидной железы, преимущественно в виде диффузно-узлового зоба, - 17 (28,3%), а также дегенеративные заболевания позвоночника - 15 (25,0%). Реже встречались декомпенсированные формы сахарного диабета - 12 (20,0%), артериальная гипертензия - 7 (11,7%) и вирусный гепатит С - 4 (6,7%).

Необходимо учитывать, что все эти состояния в совокупности с факторами риска могут стать основной причиной снижения вазодилатации.

Причём для формирования эндотелиальной дисфункции не принципиально важно сложные патогенетические условия, а длительное присутствие даже одного может стать причиной нарушения микроциркуляции. К числу выявленных факторов можно отнести: ожирение, дислипидемия, дефицит эстрогенов, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и диабет. Все эти состояния связаны со снижением дозирования оксида азота и уменьшением его стимулированного бионакопления у пациентов с ангиографически нормальными коронарными артериями.

В свете вышеизложенного надо согласиться с мнениями авторов, что ключевую роль в патогенезе заболевания может играть также и нарушение метаболизма аденозина, которые усиливаются при коморбидных выявленных состояниях. Избыток его накопления неизбежно может вызывать ишемическую элевацию сегмента ST и повышенную чувствительность к болевым стимулам. Подтверждением данному предположения некоторые исследователи назначают аминофиллин, который имеет положительный эффект. В данном плане существует мнение, что при пробе с аденозином болевой синдром может возникать не вследствие микроваскулярной дисфункции, а из-за того, что сам аденозин является болевым мессенджером [41, 87].

В отношении клинических аспектов X-синдрома в научной литературе ведутся споры, поскольку разноречивы описания именно кардиалгий. Так, по нашим данным болевой синдром у данной группы пациентов имел некоторые отличительные особенности: у 28(46,6%) пациентов вариабельность болевого синдрома была различной от нескольких секунд до 30 минут. У 18(30,0%) пациентов отмечала изменчивость переносимости к физическим нагрузкам. Некоторые из пациентов отмечали, что болевой синдром иногда возникает при незначительной нагрузке, а временами физическая нагрузка была довольно высокой и без болевого приступа. Со стороны купирования приступов боли большая часть пациентов отмечала переменчивость 43(71,6%). Иногда один и тот же пациент отмечал, что эффект от нитратов

может достигать до 1,5 часа, а временами эффекта от нитратов не было. Часть пациентов 15(25,0%) отмечала появление боли в области сердца в покое и без каких-либо причин и только в дневное время.

Связь появления болевого приступа многие пациенты отмечали с нервно-психическим перенапряжением. Другие пациенты отмечали появление болей при чрезмерной физической нагрузке. Были и пациенты, которые не связывали появление болей ни с какими-либо факторами. Следует подчеркнуть, что в последние годы практически все исследователи, занимающиеся данной проблемой, отмечают, что болевой синдром при КСХ не носит столь очерченный характер, как при стенокардии напряжения вследствие атеросклеротического поражения КА [4, 5, 12, 22, 27, 34, 55].

Мы считаем, что такая вариабельность болевого синдрома может быть обусловлена микроваскулярными нарушениями, что подтверждается рядом исследований [16, 19, 26].

Клиническая картина боли в груди при ИБС и КСХ во многом совпадает. Тем не менее, для ИБС характерна меньшая тенденция к распространению боли в шею и/или спину. Важно отметить, что появление одышки и головокружения во время приступов стенокардии, а также анамнестические указания на мигрень, являются факторами, снижающими диагностическую ценность коронарной ангиографии в выявлении аномалий.

Анализ характеристик боли у пациентов после коронарной ангиографии показал, что у пациентов с ишемической болезнью сердца вероятность иррадиации боли в шею (отношение шансов (ОР) = 0,44) и спину (ОР = 0,48) была статистически значимо ниже. Наличие одышки и/или головокружения существенно снижало вероятность выявления аномальных результатов коронарной ангиографии (ОР = 0,30 и 0,48 соответственно). В то же время, анамнез сахарного диабета значительно увеличивал вероятность обнаружения аномалий (ОР = 3,96). Напротив, анамнез мигрени ассоциировался со сниженной вероятностью положительных результатов коронарной ангиографии (ОР = 0,31) [158].

Для уточнения диагностической характеристики кардиального синдрома Х нами был проведён анализ временных особенностей заболевания в сравниваемых группах. Установлено, что первые проявления ИБС у больных данной группы возникали в более старшем возрасте, тогда как у пациентов с кардиальным синдромом Х дебют заболевания отмечался раньше. Первые клинические проявления ИБС возникали в среднем в возрасте 52,5 лет, тогда как у больных с КСХ дебют заболевания приходился на более молодой возраст, около 49 лет. Следует отметить, что у части пациентов с КСХ ещё до появления первых кардиалгий по анамнестическим данным отмечались симптомы тревожно-депрессивных расстройств. В данном аспекте авторы делают следующее заключение: «Более того, у 20 % пациентов с ИБС коморбидные психические нарушения соответствуют критериям большого депрессивного расстройства (БДР)».. [18, с.64].

Таким образом, болевой синдром и кардиалгии в группах являются основной жалобой для пациентов. При кардиальном Х-синдроме боли не являются единственным симптомом и зачастую они переменны. Такие боли носят характер спонтанного возникновения и у части пациентов могут самостоятельно исчезать и вновь появляться. Зачастую боли при кардиальном Х-синдроме связаны с тревожно-депрессивными состояниями хотя и напоминают по схожести боли при стенокардии. Часть пациентов отмечает медленное прогрессирование боли и далее жалуются на тяжесть или чувство кома за грудиной. Другой особенностью является средняя продолжительность заболевания, которая в большей степени превалирует у пациентов с Х-синдромом. Более продолжительное течение заболевания с клинической точки зрения (более $6,5 \pm 0,5$ лет) объясняется различными полиэтиологическими факторами, которые не всегда укладываются в симптомокомплекс стенокардии, а зачастую объясняются поражением щитовидной железы, депрессивных состояний, гормонального фона [82, 26, 98]. Более того авторы делают заключение: «Согласно исследованиям, наличие депрессии является независимым фактором риска смерти или

ухудшения состояния кардиологических пациентов после ОКС, независимо от того, началась депрессия до коронарного события или после него». [18, с.65]

Клиническими особенностями КСХ являются в сравнении с типичными проявлениями ангинозных приступов продолжительность приступа стенокардии более 15 минут и относительная неэффективность нитроглицерина для его купирования. Кроме того, нами обращено внимание на частое сочетание приступа стенокардии с нарушениями функции ЦНС и ЖКТ, с клиническими проявлениями в виде головных болей, сухости во рту, изжоги, болей в животе, неустойчивости стула с преобладанием обстипационного синдрома.

При углубленном исследовании с применением современных инструментальных методов эзофагогастродуоденоскопия, суточная рН-метрия пищевода, ирригоскопия, колоноскопия с биопсией, бульбарная биомикроскопия) установлено, что в патогенезе нарушений функций ЦНС, толстого кишечника, пищевода и желудка центральное место занимают нарушения микроциркуляции. Следует отметить, что отмеченные нами факты согласуются с данными литературы, которые подчёркивают фундаментальную роль микроциркуляции, обеспечивающей гемодинамический и метаболический гомеостаз [30, 48].

В качестве эхокардиографического маркера кратковременной ишемии миокарда рассматривается появление или усиление нарушений региональной сократимости (НРС) миокарда левого желудочка (ЛЖ) после физической нагрузки как минимум в двух сегментах и определение локализации этих нарушений [14, 78]. Согласно ишемическому каскаду нарушения глобальной и регионарной сократимости сердца при ишемии миокарда возникают раньше ЭКГ-изменений и приступа стенокардии.

Тредмил-тест был проведён 60 пациентам с диагнозом кардиального синдрома Х. Среди обследованных было 16 (26,7%) мужчин и 44 (73,3%)

женщины. Возраст пациентов составил 55,5 [49,0-61,0] лет при колебаниях от 40 до 68 лет. Показания и противопоказания к проведению исследования, критерии прекращения нагрузочного тестирования являлись общепринятыми. использовались стандартные протоколы. нагрузка дозируется в метаболических эквивалентах (единицах, ме или mets), которая отражает энерготраты организма при выполнении работы, при этом 1 мет=1,2 кал/ мин или 3,5-4,0 мл потреблённого кислорода в минуту на 1 кг массы тела. При проведении исследования использовались стандартные протоколы Bruce и modified Bruce в зависимости от исходной переносимости нагрузки и клинического состояния пациента.

По результатам нагрузочного тестирования отрицательная проба была зарегистрирована у 47 (78,3%) пациентов, положительная - у 4 (6,7%), сомнительная - у 7 (11,7%), неинформативная - у 2 (3,3%) обследованных. Таким образом, у большинства больных с диагнозом КСХ результат тредмил-теста был отрицательным, тогда как положительные пробы выявлялись лишь у ограниченного числа пациентов. Это наблюдение подтверждает, что при КСХ клинические проявления ангинозного синдрома далеко не всегда сопровождаются типичной нагрузочно-индуцированной ишемической реакцией, характерной для классических форм ИБС. Это обстоятельство авторы объясняют следующим заключением: «Коронарный кровоток в норме имеет широкий диапазон колебаний из-за изменений тонуса сосудов сопротивления. Его регуляция обеспечивается через несколько механизмов, в т.ч. при изменении локального напряжения кислорода, адренергических стимулов, реакции на изменения трансмурального давления и т.д.». [31, с.40].

Из всех проведённых тредмил-тестов проба была завершена в соответствии с критериями прекращения у 58(96,7%) пациентов. Число неинформативных проб составило 2 (3,3%) случая: в одном наблюдении причиной явилось повышение артериального давления, в другом - отказ пациента от продолжения исследования.

Следовательно, среди 60 пациентов с диагнозом КСХ положительная проба регистрировалась у 4 (6,7%) больных. В данной подгруппе уровень двойного произведения составил 215 [208-222], общая выполненная нагрузка - 7,5 [6,8-8,3] METs, а нормализация ЭКГ до исходного уровня происходила через 4,0 [3,8-4,5] мин.

Таким образом, положительный результат тредмил-теста выявлялся лишь у ограниченного числа пациентов с диагнозом КСХ, тогда как у большинства обследованных нагрузочная проба не сопровождалась типичной ишемической реакцией. Кроме того выявлены ишемические нарушения на ЭКГ, которые регистрировались в нижнебоковых отделах миокарда ЛЖ (I, aVF, V5, V6). Учитывая, что у данных 4 пациентов при тредмил тесте зарегистрирован положительный результат, то данные пациенты были исключены из дальнейшего наблюдения и им был выставлен верифицированный диагноз ИБС.

Стенокардия напряжения. Из общего числа пациентов в большей степени преобладали пациенты с высокой толерантностью к физической нагрузке. При анализе типа реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку установлено, что у большинства пациентов с КСХ преобладал нормотонический тип ответа, зарегистрированный у 37 (61,7%) больных. Гипертонический тип реакции наблюдался у 18 (30,0%) пациентов, гипотонический - у 5 (8,3%).

Среди нарушений ритма сердца выявлены единичные предсердные и желудочковые экстрасистолы, которые наблюдались у 5 пациенток, что составило 8,3% от общего числа обследованных. Эти нарушения носили кратковременный характер и самостоятельно купировались. Жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца в ходе исследования зарегистрировано не было.

Подводя итоги проведённому тредмил тесту у пациентов с диагнозом кардиальный X-синдром можно заключить, что с высокой степенью точности данный метод позволяет исключить наличие прямых ишемизированных

участков миокарда и данный метод является обоснованным в верификации диагноза кардиального Х-синдрома.

Гомоцистеин является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку он негативно влияет на эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Это воздействие инициирует субклинические структурные и функциональные нарушения артерий [94].

Имеются данные о том, что повышенный уровень гомоцистеина коррелирует с риском возникновения артериальных и венозных тромбозов, а также связан с повышением частоты инфарктов миокарда, инсультов [94]. Остаётся неизученным уровень плазменного гомоцистеина у пациентов с кардиальным синдромом Х - заболеванием, этиология которого остаётся в настоящее время неясной.

Гомоцистеин также играет роль начального фактора, способствующего формированию атеросклеротических бляшек. Исследование выявило, что у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, уровень гомоцистеина в крови натощак был значительно выше, чем у лиц без данного заболевания ($p < 0,001$). Кроме того, было обнаружено, что чем выше уровень гомоцистеина, тем более выраженной была тяжесть ИБС ($p < 0,001$). Согласно результатам этой работы, ключевым фактором, увеличивающим риск развития ИБС, является эндотелиальная дисфункция и она возникает вследствие нарушения эластических свойств сосудистой стенки.

Анализ концентрации плазменного гомоцистеина показал, что у мужчин данный показатель последовательно возрастал от контрольной группы к КСХ и далее к ИБС. Так, у мужчин контрольной группы уровень гомоцистеина составил 11,4 [10,3-12,6], у пациентов с КСХ - 16,1 [15,1-17,3], а у больных ИБС - 19,3 [18,2-20,6]. Следовательно, у мужчин наиболее высокие значения регистрировались в группе ИБС, что соответствует более выраженным атеросклеротическим изменениям.

Аналогичная тенденция наблюдалась и у женщин. В контрольной группе уровень гомоцистеина составил 10,3 [9,4-11,1], у пациенток с КСХ -

12,2 [11,4-13,1], а максимальные значения определялись в группе ИБС - 16,6 [15,5-17,8]. Таким образом, как у мужчин, так и у женщин повышение уровня плазменного гомоцистеина было наиболее выражено у пациентов с ИБС, тогда как у больных с КСХ отмечалось промежуточное положение между контрольной группой и группой ИБС. Следовательно, можно сделать заключение о том, что в меньшей степени атеросклеротические процессы регистрируются в группе с кардиальным Х-синдромом.

Выявленные клинико-лабораторные аспекты диагностики не всегда находят достоверного отражения в быстрой диагностике КСХ. В этой связи множество авторов предлагают нагрузочные и фармакологические пробы, основанные на эхокардиографической визуализации кровоснабжения миокарда. С такой ситуацией сталкивается большинство кардиологов в ведущих клиниках мира [83, 100]. В данном случае при болевых симптомах в сердце особенно у лиц пожилого возраста у практического кардиолога возникает мысль о безболевых формах ИБС. В данном случае наиболее информативным в плане выявления очаговых нарушениях является регистрация сократимости сегментов сердца, что особенно важно для лиц молодого возраста. При выявлении степени нарушений сократимости в миокарде может служить критическим симптомом нарушения кровообращения [10, 11, 44]. С этой целью в практической кардиологии последних лет все чаще стали применяться нагрузочные и фармакологические пробы. С позиций клинической медицины и верификации правильного диагноза используется дипиридамо́л [14].

В кардиологической визуализации дипиридамо́л занимает особое место как первый и, по всей видимости, наиболее часто применяемый фармакологический стресс-теста. Основные преимущества дипиридамо́ла в этой области связаны с его двойным действием на коронарные артериолы: он вызывает гиперемию (увеличение кровотока) и создаёт проишемический эффект, что является двумя сторонами одного и того же патофизиологического процесса.

Авторы использовали препарат для фармакологического стресс-теста до визуализации миокарда. При проведении данной пробы множество исследователей считают пробу опасной в плане риска развития острого коронарного синдрома или кардиальных событий. Однако в наших исследованиях не было побочных эффектов препарата. В практике кардиологов сообщают об отсутствии значимых побочных реакций на внутривенное введение дипиридамола в дозе 0,5 мг/кг. В кардиологической практике следует считать дипиридамол как мощный вазодилататор как при внутривенном, так и пероральном применении. В последние годы препарат стал использоваться как диагностический для определения зон ассинергии при создании зон относительной ишемии. При назначении препарата путём в/в введения создаются условия относительной ишемии посредством создания синдрома «обкрадывания» и этот эффект позволяет визуализировать скрытые зоны ишемии в миокарде. Фармакологическим эффектом дипиридамола является его способность расширять коронарное русло подавлять агрегацию и адгезию тромбоцитов.

Все проведённые ранее исследования по фармакологической пробе с дипиридамолом основаны на том, что при проведении дипиридамоловой пробы у больных не отмечается увеличения коронарного кровотока на уровне мелких коронарных сосудов, клинически это проявляется усилением выраженности ишемии, появлением болей в грудной клетке.

Нагрузочная проба с была выполнена у отдельной подвыборки, включавшей 20 больных ИБС и 20 пациентов с предполагаемым КСХ. Учитывая, что возрастные характеристики данной подвыборки отличались от основной когорты исследования, её следует рассматривать как самостоятельный этап углублённого функционального обследования. В группе ИБС возраст пациентов составил около 47,8 лет, тогда как у больных с предполагаемым КСХ обследованные были моложе

С целью оценки локальной сократимости ЛЖ у больных ИБС в данной подвыборке была проанализирована кинетика 320 сегментов. Из них 150

(46,9%) сегментов сокращались с нормальной амплитудой, 112 (35,0%) находились в состоянии гипокинеза, 40 (12,5%) - в состоянии акинеза и 18 (5,6%) - в состоянии дискинеза. Таким образом, нарушения сегментарной сократительной способности миокарда левого желудочка, выявленные при ЭхоКГ в покое, были обнаружены в 170 из 320 сегментов, что составило 53,1%.

Следовательно, уже в покое у пациентов с ИБС данной подвыборки преобладали выраженные нарушения локальной сократимости миокарда, что согласуется с наличием истинной ишемии и структурно-функциональных изменений левого желудочка.

После введения дипиридамола к концу нагрузочной пробы у пациентов с верифицированным диагнозом ИБС показатели артериального давления как систолического, так и диастолического имели выраженную тенденцию к повышению. Следовательно, применение нагрузочной пробы с дипиридамолом в общем на основании эхокардиографических показателей позволяет утверждать, что общая глобальная сократимость миокарда увеличивается. Это обстоятельство связано с инотропным влиянием препарата на сердечную мышцу, тогда как не все зоны миокарда могут адекватно реагировать на данный эффект. В конечном итоге мы наблюдаем увеличение фракции выброса в основном за счёт усиления инотропизма сердечной мышцы, что сопровождается уменьшением давления в ЛЖ в конце диастолы (уменьшением преднагрузки).

Для диагностики и раннего выявления нарушений сократительной функции миокарда у пациентов с КСХ важное значение среди эхокардиографических показателей имеет ИСЛЖ, отражающий сократительное состояние левого желудочка. На фоне пробы с дипиридамолом у больных с КСХ данный показатель статистически значимо снижался с 1,26 [1,15-1,37] до 1,11 [1,05-1,17] ед., $p=0,004$. Это указывает на достоверную динамику сократительной функции миокарда в условиях

фармакологической нагрузки и позволяет рассматривать ИСЛЖ как один из информативных показателей при дифференциальной оценке КСХ и ИБС.

Как показывают результаты нагрузки дипиридамолом у пациентов отмечается повышение общей сократимости миокарда на фоне повышенного потребляемого кислорода, что в свою очередь неизбежно приводит к развитию ишемии в других зонах миокарда за счёт повышения сократительной способности. Это обстоятельство неизбежно способствует повышению зон с нарушением баланса потребления кислорода и крови с позиций недостатка его доставки в миокард по атеросклеротическим или окклюзированным артериям.

Это обстоятельство также следует рассматривать как типичное атеросклеротическое поражение коронарных артерий, причём крупного и среднего калибра в миокарде. Если исходно количество нормально сокращающихся сегментов составляло 150 из 320, или 46,9%, то после нагрузочной пробы с дипиридамолом 9 сегментов утрачивали нормокинез и переходили в состояние гипокинеза. В результате число нормально сокращающихся сегментов уменьшалось до 141, или 44,1%. Такие изменения могут отражать ухудшение локальной сократимости миокарда на фоне фармакологической нагрузки и соответствовать ишемическому типу ответа.

В свою очередь из 112 сегментов, находившихся до введения препарата в состоянии гипокинеза, что соответствовало 35,0%, у 6 сегментов сократительная способность дополнительно снижалась, и они переходили в акинетическое состояние.

Таким образом, число акинетичных сегментов увеличивалось с 40 до 41, а их доля составляла 12,8% от общего количества сегментов. Кроме того, из ранее выявленных 40 сегментов с акинезом у 5 происходила дальнейшая отрицательная динамика с переходом в состояние дискинеза. Вследствие этого количество дискинетичных сегментов увеличивалось с 18 до 23, то есть с 5,6% до 7,2% от общего числа сегментов левого желудочка.

Следовательно, после нагрузочной пробы с дипиридамолом распределение сегментов в группе ИБС приобретало следующий вид: нормокинез - 141 (44,1%), гипокинез - 115 (35,9%), акинез - 41 (12,8%), дискинез - 23 (7,2%). Это указывает на перераспределение сегментов в сторону более выраженных нарушений локальной сократимости миокарда на фоне фармакологической нагрузки.

Подводя итог нагрузочной пробы с дипиридамолом надо сказать, что в целом у всех пациентов с истинным ишемизированным состоянием миокарда регистрируется повышение сократительной способности выражаясь в увеличении ФВ, снижении показателей ИКСО и КСРЛЖ на фоне увеличения ИСЛЖ до 1,49 на фоне увеличения зон и сегментов, с гипокинезом и акинетическим состоянием. Уместно привести результат и заключение исследователей которые провели анализ по данной пробе у 43 больных и вот их заключение: «Среди 43 пациентов с положительной дипиридамоловой стрессэхокардиографией и нормальными или малоизмененными субэпикардальными артериями 7-летняя смертность от всех причин составила около 25%». [34, с.76]. Динамический мониторинг за данными пациентами в течение многих лет позволил авторам также сделать заключение: «Было показано, что за 14 лет наблюдения из 5 пациентов с такими нарушениями один умер, а у четырёх развились серьёзные атеросклеротические поражения КА». [34, с.76].

Следует обратить внимание, что у пациентов с КСХ большая часть сегментов сохраняла нормокинез и составляла 221 из 320, или 69,1%, то есть именно эти сегменты сокращались с нормальной силой и амплитудой. В то же время 99 из 320 сегментов, или 30,9%, имели различные степени нарушения сократительной способности. Данный показатель был на 71 сегмент меньше, чем у пациентов с ИБС, у которых число изменённых сегментов достигало 170 из 320, или 53,1%. Гипокинетическое состояние в группе КСХ было выявлено в 54 из 320 сегментов, что составило 16,9%,

акинетическое - в 28 из 320, или 8,8%, тогда как состояние дискинеза регистрировалось в 17 из 320 сегментов, или в 5,3% случаев.

Таким образом, у больных с КСХ преобладали менее выраженные нарушения локальной сократимости миокарда по сравнению с пациентами ИБС. Если у больных ИБС на фоне дипиридамовой пробы КДР ЛЖ и ИКДО имели тенденцию к увеличению, то у пациентов с КСХ эти показатели статистически значимо не изменялись. Так, КДР ЛЖ составил 6,90 [6,04-7,76] см до пробы и 6,80 [5,94-7,66] см после неё, $p=0,412$, а ИКДО - 166,0 [145,5-186,5] мл/м² и 155,5 [138,1-172,9] мл/м² соответственно, $p=0,143$. В то же время ИКСО у пациентов с КСХ статистически значимо снижался с 92,5 [82,5-102,5] до 74,0 [66,9-81,1] мл/м², $p=0,001$. ФВ левого желудочка увеличивалась лишь умеренно - с 51,0 [43,9-58,1] до 54,5 [45,4-59,6]%, $p=0,046$.

Следовательно, у пациентов с КСХ на фоне дипиридамовой пробы не наблюдалось выраженного прироста глобальной сократительной функции, сопоставимого с группой ИБС. Вместе с тем отсутствие существенных изменений КДР ЛЖ и ИКДО в сочетании со снижением ИКСО и лишь умеренным увеличением ФВ позволяет говорить о своеобразном и менее выраженном гемодинамическом ответе миокарда на фармакологическую нагрузку.

По данным различных источников, дипиридамола оказывает стимулирующее действие на сердечно-сосудистую систему, приводя к увеличению фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Наблюдается также умеренное снижение диастолического артериального давления у лиц без патологий. Учитывая, что протокол синхронизированной с дипиридамолом ОФЭКТ предусматривает начало сбора данных через 60 минут после введения препарата, оценка ФВЛЖ в данном случае отражает ее показатели в состоянии покоя. В покое фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составляла в среднем 63,2%. При введении дипиридамола этот показатель значительно увеличился до

73,8% ($p=0,0001$), а через час после прекращения инфузии вернулся к исходному уровню (63,0%). Объем левого желудочка в конце диастолы остался прежним, тогда как в конце систолы он уменьшился (с 32,2 до 26,6 единиц, $p=0,002$) и затем восстановился до исходных значений (32,7 единиц) через час. Дипиридамо́л также привёл к умеренному учащению сердечного ритма (с 80,2 до 96,5 ударов в минуту, $p<0,001$) и небольшому снижению диастолического артериального давления (с 80,6 до 70,1 мм рт. ст., $p<0,001$). Через час после инфузии и пульс, и артериальное давление нормализовались.

Увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) могут быть обусловлены усилением перфузии миокарда левого желудочка и увеличением частоты сердечных сокращений. Данный эффект опосредован вазодилатирующим действием перорального дипиридамо́ла на интактные коронарные артерии при условии нормальной перфузии миокарда.

Несколько иное влияние дипиридамо́ла наблюдается на пациентов с КСХ, что выражается в снижении ИСЛЖ и как следствие мы можем предполагать об уменьшении числа сегментов с "нарушенной локальной сократимостью и степени выраженности сегментарных нарушений, имевших место до проведения нагрузочной пробы т.е. способность дипиридамо́ла возможна только на уровне коронарных артериях, а на уровне мелких сосудов и микроциркуляции препарат не действует и возможность боли становится вероятнее. В данном аспекте необходимо учитывать следующее мнение автора: «Долговременное наблюдение показывает, что сократительная функция левого желудочка обычно остаётся нормальной, хотя имеются единичные сообщения о прогрессирующей дисфункции левого желудочка [34, с.76]. Эхокардиографические результаты исследования сегментарной сократимости на фоне применения дипиридамо́ла у пациентов с КСХ показали, что из 54 сегментов, исходно находившихся в состоянии гипокинеза, 4 сегмента после нагрузки перешли в состояние нормокинеза. Следовательно, число нормально сокращающихся сегментов увеличилось с

221 до 225, то есть с 69,1% до 70,3% от общего количества проанализированных сегментов.

Из 17 сегментов, исходно находившихся в состоянии дискинеза, у 3 после пробы отмечался переход в акинетическое состояние, а у 6 - в гипокинез. В результате количество дискинетических сегментов уменьшилось с 17 до 8, то есть с 5,3% до 2,5%. Одновременно число гипокинетических сегментов изменилось с 54 до 56, а акинетических - с 28 до 31.

Таким образом, под влиянием дипиридамола у пациентов с КСХ происходило перераспределение сегментов левого желудочка: часть сегментов демонстрировала улучшение сократимости с переходом в нормокинез, тогда как часть ранее дискинетических сегментов переходила в менее тяжёлые, но все же патологические состояния - гипокинез и акинез. В целом число сегментов с нарушенной сократимостью уменьшилось с 99 (30,9%) до 95 (29,7%), что свидетельствует об умеренном улучшении общей сегментарной сократимости миокарда на фоне фармакологической пробы.

При патогенетической ишемии, связанной с различными этиологическими факторами и нарушением микроциркуляции т.е. у пациентов с КСХ в части сегментов с гипокинетическим и акинетическим состоянием, сохраняется исходный характер нарушений сегментарной и локальной сократимости. При этом у большей части пациентов на фоне препарата не регистрируется статистически значимого усиления такого как мы наблюдаем у пациентов с ИБС.

У пациентов с ИБС сегментарная сократимость во многом обусловлена адекватностью кровообращения, и нагрузочная проба способствует повышению сократимости вследствие патогенетического влияния препарата. В тоже время мощный инотропный эффект компенсирует общую глобальную сократимость миокарда повышая её в целом.

Однако при различных этиологических факторах ишемии от электролитного баланса до эндокринопатий и нарушения микроциркуляции такого действия мы у пациентов с КСХ не наблюдается. В этой связи

считаем, что однократное применение дипиридамола в качестве диагностического препарата для диагностики или исключения ИБС может быть использовано в кардиологической практике.

На основе результатов собственных исследований нами разработан алгоритм обследования пациента с подозрением на КСХ. Однако, надо отметить, что в настоящее время несмотря на множество методов исследований проблема остаётся сложной задачей и не всегда удаётся своевременно диагностировать таких пациентов. Практическая деятельность показала, что контингент пациентов с синдромом X не всегда имеет благоприятный исход. Наше мнение также подтверждено следующим заключением: «Ранее считалось, что пациенты с КСХ имеют относительно благоприятный прогноз в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Однако в исследованиях последних лет были получены существенно отличающиеся результаты. У той части больных, у кого выявляется эндотелиальная дисфункция или положительные результаты визуализирующих стресс-тестов, имеется значительный риск сердечно-сосудистых событий и смерти». [34, с.73].

Обобщая результаты исследований приводим мнение автора, с которым мы также согласны: «В настоящее время, несмотря на существование различных взглядов на патогенез данного заболевания, все большее число авторов склоняется к тому, что в основе КСХ лежат микроваскулярные нарушения, приводящие к истинной ишемии миокарда, а указанная патология является одной из форм ишемической болезни сердца (ИБС) (ESC 2013)». [38, с.33].

ВЫВОДЫ

1. По данным обращаемости в РКЦ кардиологии г. Душанбе частота обращаемости пациентов с кардиальным X-синдромом составляет за последние пять лет 123(16,1%) пациента от всех пациентов с болевыми приступами в области сердца. Гиподиагностика пациентов с данным синдромом связана с недостаточным клинико-инструментальным обследованием пациентов [2-А, 4-А, 5-А, 6-А].
2. Особенности кардиального синдрома-Х являются: возрастная категория лиц старше 50 лет с приоритетом к женскому полу 44(73,3%), зачастую протекающие на фоне коморбидных состояний: тревожно-депрессивные состояния (68,8%), заболевания желудочно-кишечного тракта (36,6%), эндокринопатии (28,8%) и сахарного диабета (20,0%), климактерический период (20,0%), заболевания позвоночника (25,0%) и артериальной гипертензии (11,6%) [2-А, 4-А, 10-А].
3. Отличительными клинико-временными характеристиками ангинозного приступа при кардиальном синдроме Х являются: различная продолжительность болевого синдрома, вариабельность переносимости физической нагрузки, различный по качеству и продолжительности эффект нитратов (вплоть до полного отсутствия), различный возраст появления первых приступов (для ИБС 52,5 лет, для X-синдрома 44,5 лет, средней продолжительностью болезни (3,2 и 6,5 лет соответственно), различным уровнем гомоцистеина и липидов крови [1-А, 3-А, 5-А, 9-А].
4. При интактных коронарных артериях и сомнительных ангинозных приступах за грудиной наиболее достоверным методом верификации кардиального синдрома Х является фармакологическая проба с дипиридамолом [2-А, 3-А, 5-А, 6-А].
5. Инотропное влияние дипиридамола во время диагностической фармакологической пробы у пациентов с кардиальным синдромом Х сопровождается повышением общей глобальной сократимости миокарда за счёт увеличения сегментов нормокинеза и снижения ИСЛЖ, а при ИБС

вызванной атеросклерозом магистральных артерий в результате синдрома «межкоронарного обкрадывания» происходит повышение глобальной сократимости миокарда за счёт повышения ИСЛЖ на фоне увеличения зон и сегментов с гипокинезом и akinетическим состоянием [2-А, 4-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. Верификация кардиального синдрома Х должна быть основана на анализе клинико-временных факторов и коморбидных состояний с учётом тревожно-депрессивных состояний, нарушения баланса гормонов и анализа характеристик болевого приступа.
2. Для верификации синдрома Х и сомнительными болями в области сердца рекомендуется проведение нагрузочных проб и стресс-тестов для снижения количества необоснованных коронарографий.
3. Фармакологическая проба с дипиридамолом может быть применена для диагностики синдрома Х, нарушениях сегментарной сократимости в покое, необоснованном снижении показателя ИСЛЖ, ангинозных приступах болей в сердце неясного генеза, «немой и безболевого ишемии» и атипичных формах клинического течения ишемической болезни сердца.
4. Интерпретация пробы с дипиридамолом отражающая пониженный индекс ИСЛЖ на фоне усиления сократительной функции является показанием к обследованию пациента по алгоритму КСХ и кардиологическому плану без экстренной процедуры проведения коронароангиографии.

Список литературы

1. Абраменко, Е.Е. Диагностическая значимость стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре у пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST низкого риска [Текст] /Е.Е. Абраменко, Т.Р. Рябова, Н.И. Ёлгин // Российский кардиологический журнал.- 2023.- №28(8).- С. 83-89.
2. Агеев, Ф.Т. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохранённой фракцией выброса: опора на клинические фенотипы [Текст] /Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // Кардиология. - 2022. - № 62 (7). - С. 44-53.
3. Алексеева, И.В. Функциональная гетерогенность фактора фон Виллебранда: патогенетическое значение и практические аспекты использования в кардиологии /И.В. Алексеева, С.А. Уразгильдиева [Текст] // Кардиология.-2022.- №62(7).- С. 54-60.
4. Алексеева, О.П. Кардиальный синдром Х: патогенез, диагностика, лечение /О.П. Алексеева, И.В. Долбин // Казанский медицинский журнал.-2009.-№ 90. -С.769-775.
5. Альмухамбетова, Р.К. Шесть шагов в интерпретации депрессии сегмента ST /Р.К. Альмухамбетова [Текст] //Вестник КазНМУ.-2016.-№ 1.- С. 555–567.
6. Архипова, Л.В. Особенности первичной микроваскулярной стенокардии [Текст] /Л.В. Архипова // Медицинский алфавит.-2017.-№1(13).- С. 12-15.
7. Барбараш, О.Л. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий [Текст] /О.Л. Барабаш, В.В. Кашталап, И.А. Шибанова // Российский кардиологический журнал.- 2020.-№ 25(3S).-С. 40-49.
8. Благова, О.В. Классификация некоронарогенных заболеваний сердца: наш взгляд на проблему [Текст] /О.В. Благова, А.В. Недоступ //Российский кардиологический журнал.-2017.- Т.2(142).- С. 7-21.

9. Бокерия, Л.А. Количественная неинвазивная оценка миокардиального кровотока и коронарного резерва методом динамической Стресс-ПЭТ/КТ с ¹³N-аммонием в диагностике функциональной значимости стенозов коронарных артерий [Текст] /Л.А. Бокерия // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.-2017.- №18(5).- С489-500.
10. Бокерия, Л.А. Информативность количественных показателей миокардиального кровотока и коронарного резерва по данным позитронно-эмиссионной томографии с N-аммонием, совмещённой с компьютерной томографией, в оценке функциональной значимости стенозов коронарных артерий [Текст] /Л.А. Бокерия, И.П. Асланиди //Креативная кардиология.- 2019.-№13(1).- С.17-27.
11. Бугова Л.А. Микроваскулярная стенокардия и сахарный диабет: что важно не упустить /Л.А. Бугова, Ж.А. Табаксоева// Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 4. С. 64–66.
12. Болдуева, С.А. Эффективность триметазидина и сулодексида у больных с микроваскулярной стенокардией [Текст] /С.А. Болдуева, И.А. Леонова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.-2020.-№16(3).-С. 363-369.
13. Большакова, О.В. Роль генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов RYR2, CACNA1H, CACNA1C в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией /О.В. Большакова, Б.С. Пушкарев // Забайкальский медицинский вестник.- 2022.-№ 3.- С. 9-17.
14. Бощенко, А.А. Коронарный резерв в передней нисходящей и задней межжелудочковой коронарных артериях как дополнение к стандартной стресс-эхокардиографии с дипиридамолом [Текст] /А.А. Бощенко, А.В., Врублевский //Кардиология.- 2016.- №56(4).- С. 54-63.
15. Бугова, Л.А. Микроваскулярная стенокардия и сахарный диабет: что не важно упустить [Текст] /Л.А. Бугова, Ж. Табаксоева // Эндокринология: новости, мнения, обучение.-2019.-Т.8.-№4.- С. 64-66.

16. Васина, Л. В. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) [Текст] /Л.В. Васина// Артериальная гипертензия. - 2017. - Т. 23, № 2. - С. 88-102.
17. Взаимосвязь параметров функции сосудистого эндотелия с показателями субоптимального статуса здоровья и факторами сердечно-сосудистого риска [Текст] / Е.Ю. Марутина, В.И. Купаев, П.А. Лебедев [и др.] // «Соматика». - 2016. - Т. 7, № 3-4. - С. 86-90.
18. Винокуров, Е.В. Депрессия и кардиологические заболевания (обзор литературы)" [Текст] /Е.В. Винокуров, В.С. Собенников // Acta Biomedica Scientifica.-2017.- № 24 (116).- С.. 63-67.
19. Возможности оптимизации лекарственной терапии у больных с кардиальным синдромом Х [Текст] / О.В. Захарова, С.А. Болдуева, И.А. Леонова [и др.] // Оригинальные исследования. -2016.-№ 8.-С.33-38.
20. Врублевский, А.В. Современные методы неинвазивной визуализации коронарных артерий в диагностике коронарного атеросклероза [Текст] /А.В. Врублевский //Кардиология.-2007.-№47(7).-С. 83-93.
21. Габинский, Я.Л. Факторы риска и эндотелиальная функция у женщин среднего возраста с сердечно-болевым синдромом [Текст] /Я.Л. Габинский //Кардиология.-2014.-№ 2.- С. 102–104.
22. Гаврилов, Д. В. Правильность оценки сердечно-сосудистого риска в повседневной клинической практике [Текст] /Д.В. Гаврилов //Профилактическая медицина. - 2021. - Т. 24. - №. 4. - С. 69-75.
23. Гаврилова, Н. Е. Методы оценки и возможности инструментальной диагностики субклинического атеросклероза коронарных артерий [Текст] /Н.Е. Гаврилова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2019. - Т. 18. - №. 6.- С. 136-141.
24. Галин П.Ю. Микрососудистая стенокардия как проблема современной кардиологии [Текст] / П.Ю. Галин, Т.Г. Губанова // Оренбургский медицинский вестник. - 2018. - Т. VI. - № 1 (21). - С. 4-10.

25. Галин, П.Ю. Кардиальный синдром Х как проявление некоронарогенной ишемии миокарда [Текст] / П.Ю. Галин, Т.Г. Губанова, Н.К. Еров // Фундаментальные исследования. - 2015. - № 1. - С.634-641.
26. Глущенко, В.А. Депрессия у кардиологических пациентов (обзор литературы) [Текст] /В.А. Глущенко, Е.К. Иркиенко // Медицина: теория и практика.-2017.-№ 2(3).-С. 23-27.
27. Гулиева, С. В. Патобиохимические изменения в тканях при ишемии [Текст] /С.В. Гулиева // Проблемы современной науки и образования.- 2016.-№26(68).-С.16–25.
28. Гуревич, М.А. Кардиальный синдром Х [Текст] /М.А. Гуревич // Медицинский алфавит.- 2016. -№ 1.- С.46-47.
29. Делян, А.М. Магнитно-резонансная томография в неотложной кардиологии: опыт внедрения современного диагностического метода [Текст] / А.М. Делян, Э.Б. Фролова // Вестник современной клинической медицины.- 2018. - № 11(5). - С. 104-109.
30. Дисфункция эндотелия как предиктор развития метаболического синдрома у женщин в периоде перименопаузы [Текст] / Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Е.В. Корнеева, О.Ю. Шишанок // Вестник новых медицинских технологий.- 2018. - Т. 17, № 1. - С. 91 - 93.
31. Дмитриев И.В. Особенности морфологии коронарных микрососудов при ишемии сердца разной этиологии /И.В. Дмитриев, Н.Б. Игнатова, С.Ю. Абросимов // Вестник Смоленской государственной академии.-2026.- Т.25(1).-С. 38-52.
32. Долбин, И.В. Кардиальный синдром Х: особенности патогенеза и лечения [Текст] /И.В. Долбин // Дисс... д-ра мед. наук. – Москва. - 2011. - С. 3-20.
33. Дубикайтис, Т.А. Заболевания миокарда [Текст] /Т.А. Дубикайтис //Российский семейный врач.-2016.-№ 1.-39 с.

34. Жилиев, Е.В. Кардиальный синдром х: изменение взглядов на проблему [Текст] / Е.В. Жилиев, Д.А. Понамарев // Вестник современной клинической медицины. - 2010. - № 2. - С. 72-79.
35. Жмуров, Д.В. Ишемическая болезнь сердца [Текст] /Д.В. Жмуров, В.А. Парфеньтеева // Colloquium-Journal.-2020.-№29 (81).- С. 45–7
36. Завадовский, К.В. Методика устранения артефактов движения сердца при выполнении перфузионной сцинтиграфии миокарда [Текст] /К.В. Завадовский, А.И. Мишкина //Российский электронный журнал лучевой диагностики.-2017.- №7(2).- С. 56-64.
37. Загатиная, А.В. Прогностическое значение неинвазивной оценки кровотока в левой коронарной артерии во время физической нагрузки у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда [Текст] /А.В. Загатиная // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.-2016.- №9(5).- С.4-10.
38. Захарова, О.В. Возможности оптимизации лекарственной терапии у больных с кардиальным синдромом Х [Текст] /О.В. Захарова, С.А. Болдуева // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.-2016.-Т.8.- № 1.- С. 33-38.
39. Иоселиани, Д. Г. Синдром Х (вопросы определения, клиники, диагностики, прогноза, лечения) /Д.Г. Иоселиани // Кардиология.-1993.- Вып. 33.- № 3.- С. 80-85.
40. Карпов, Ю.А. Микрососудистая стенокардия: вопросы диагностики и лечения /Ю.А. Карпов, Г.Н. Соболева //Атмосфера. Новости кардиологии.-2019.-№ 4.- С. 16-26.
41. Карпова, И.Е. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца [Текст] /И.Е. Карпова, Л.Е., Самойленко // Кардиология. - 2013. - №53(2). - С. 91–96.
42. Келехсаева, А. Роль антидепрессантов в стабилизации психо-эмоционального состояния человека [Текст] /А. Келехсаева //Norwegian

Journal of Development of the International Science. - 2021. - № 55-1. - С. 19-22.

43. Климонтов, В. В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете [Текст] /В. В. Климонтов // Кардиология. - 2018. - № 58 (10). - С. 80-87.
44. Кожокарь, К. Г. Влияние психосоциальных факторов на развитие ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома [Текст] /К. Г. Кожокарь, И. А. Урванцева, К. Ю. Николаев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2016. - Т. 15. - № 3. - С. 58-62.
45. Колчина, Е.О. Коморбидность в кардиологии [Текст] /Е.О. Колчина// Научно-издательский центр «Аспект». - 2024. - №3.-С. 13-29.
46. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения: клинические рекомендации [Текст] /Р.Г. Оганов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2019. - Т. 18, № 1. - С. 5-66.
47. Конради, А.О. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида [Текст] /А.О. Конради //Российский кардиологический журнал. - 2020. -Т. 25, № 3. - С. 37-42.
48. Корнеева, Н.В. Микроциркуляторное русло у больных ишемической болезнью сердца, прекративших курение [Текст] /Н.В. Корнеева, Б.З. Сиротин // Профилактическая медицина.-2017.-№ 20 (1).- С. 37–41.
49. Коротин А.С. Стеноз коронарных артерий: всегда ли обоснована реваскуляризация? / А.С. Коротин, О.М. Посненкова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.-2019.-№8(1).- С.42-51. Так
50. Костюк, Ф.Ф. Х-синдром [Текст] /Ф.Ф. Костюк // Кардиология.-1992.- Вып. 32.- № 1.- С. 80-82.
51. Котова, М.Б. Ассоциация психосоциального стресса с социально-психологической средой, образом жизни и факторами риска сердечно -сосудистых заболеваний у мужчин среднего возраста, проживающих в г.

- Москве [Текст] /М.Б. Котова // Российский кардиологический журнал. - 2021. - Т. 26. - №. 5. - С. 34-43.
52. Кочергин-Никитский, К.С. Кардиомиопатии, ассоциированные с мутациями гена десмина: молекулярный патогенез и генотерапевтические подходы [Текст] /К.С. Кочергин-Никитинский, Е.В. Заклязьминская, А.В.Лавров А.В. // Альманах клинической медицины.- 2019.-№47(7).- С.603-613.
53. Крючкова, О.Н. Оценка вероятности коморбидной патологии: сердечно-сосудистые заболевания и депрессия [Текст] /О.Н. Крючкова //Ульяновский медико-биологический журнал.-2016.-№ 2.- С. 20-26.
54. Кудрявцев, С.А. Особенности патогенеза, клиники и неинвазивной диагностики ишемической болезни сердца с ангиографически неизмененными коронарными артериями [Текст] /С.А. Кудрявцев //Автореф. ... канд. мед. наук.- Москва. - 1998.- 24 с.
55. Куркин, Д.В. Модуляция активности различных синтаз оксида азота в качестве подхода к терапии эндотелиальной дисфункции [Текст] /Д.В. Куркин, Е.Е. Абросимова //Фармация и фармакология.- 2022.- № 4.- С. 34-39.
56. Кухарчук, В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр [Текст] /В.В. Кухарчук //Атеросклероз и дислипидемии. - 2020. - Т. 11. - №. 1 С. 7-40.
57. Ларина, В.Н. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений и гериатрические синдромы у женщин пожилого и старческого возраста [Текст] /В.Н. Ларина, Н.К., Рунихина, И.И. Чукаева, Д.Г., Карпенко // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия .-2017.-1 том.-№ 57.- С. 58-64.
58. Лемешко, Е.С. Факторы, ассоциированные с риском развития сахарного диабета у пациентов с ишемической болезнью сердца [Текст] / Е.С. Лемешко, О.А. Рубаненко, И.Л. Давыдкин // Наука и инновации в медицине. - 2023. - Том. 8, № 2. - С. 116 - 119.

59. Леонова, И.А. Первичная микрососудистая стенокардия. Реально ли назначение патогенетически обоснованной терапии? [Текст] /И.А. Леонова // РМЖ. Санкт-Петербург.-2018.-№ 80(2).- С. 289-298.
60. Лупанов, В.П. Алгоритм диагностики и лечения больных с болью в грудной клетке и нормальной коронарной ангиограммой (кардиальным синдромом х) [Текст] /В.П. Лупанов //Медицина неотложных состояний.-2015.-№ 7 (70).- С. 26-30.
61. Мамедова, Ф.И. Влияние оксидативного стресса на состояние эндотелия у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа [Текст] /Ф.И. Мамедова // Казан. Медицинский журнал.- 2020.- № 101 (1).- С. 13–17.
62. Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири [Текст] /Г. И. Симонова, С. В. Мустафина, О. Д. Рымар [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2020. - № 6. - С. 86-94.
63. Мехдиев, С.Х. Особенности факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поражений органов-мишеней у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией [Текст] /С.Х. Мехдиев, И.И. Мустафаев, М.Н. Мамедов // Кардиология. - 2019. - № 59 (9). - С. 20-28.
64. Мочула, А.В. Оценка миокардиального кровотока и резерва – физиологические основы и клиническое значение перфузионной сцинтиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом [Текст] /А.В. Мочула //Российский кардиологический журнал.- 2020.-№ 25(2).-С. 36-49.
65. Николаев, А.Е. Новые подходы к оценке изменений коронарных артерий при мультиспиральной компьютерной томографии [Текст] /А.Е. Николаев //Российский кардиологический журнал. - 2019. - №. 12. - С. 124-130.

66. Носов, А.Е. Информативность показателей жесткости артериальной стенки для скрининговых исследований [Текст] /Е.А. Носов// Кардиология. - 2018. - Т. 58. - №. 8. - С. 75-81.
67. Ослопов, В.Н., Коронарные, но не ишемические маски анемии //В.Н. Ослопов// Вестник современной клинической медицины.-2019.-№ 12 (5).- С. 104–118.
68. Павлова, М.Д. Коморбидность в кардиологии [Текст] /М.Д. Павлова, Н.И. Попова // Научно-издательский центр «Аспект». - 2024. - №3. - С.39.
69. Пенин, И.Н. Особенности поражения микроциркуляторного русла при системной склеродермии [Текст] /И.Н. Пенин, А.Л. Маслянский //Трансляционная медицина.-2016.-№ 3(2).- С. 54-60.
70. Полиморфизмы генов $\alpha 2B$ -адренергического рецептора и эндотелиальной NO-синтазы в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла [Текст] /А.А. Чернова и др. // Кардиология .- 2016.-№ 6.- С. 55-59.
71. Распространённость нарушений углеводного обмена и ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями в крупном сибирском регионе /В. В. Шабалин, Ю.И. Гринштейн, Р.Р. Руф и др. // Российский кардиологический журнал. - 2022. - № 27 (5). - С. 22-29.
72. Рудой, А.С. Микроваскулярная стенокардия [Текст] /А.С. Рудой, И.В. Загашвили // Военная медицина: научно-практический рецензируемый журнал. - 2012. -№ 1.-С.143-148.
73. Сергиенко, В.Б. Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза [Текст] /В.Б. Сергиенко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2021. - Т. 20. - №. 2. - С. 27-34.
74. Синдром Х. /Е.А. Мойчук и др. // Клин. медицина.-1997.- № 3.- С. 4-7.

75. Смирнова, Е.Н. Функция эндотелия при метаболическом синдроме и его осложнениях: взаимосвязь функциональных и структурных изменений сердечно-сосудистой системы и механизмов регуляции сосудистого тонуса/Е.Н. Смирнова, Е.А. Лоран // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. - 2021. - № 3. - С. 6-11.
76. Султонов, Х.С. Лечение хронической сердечной недостаточности у мужчин среднего возраста с депрессией [Текст] / Х.С. Султонов, Х.Я. Шарипова, Г.М. Негматова // Вестник Авиценны. - 2019. -№1.-С.48-54.
77. Сумин, А.Н. Проблема интактных коронарных артерий еще остается или близка к решению? [Текст] /А.Н. Сумин// Российский кардиологический журнал. - 2021.-№ 26 (2).- С. 128-133.
78. Тодосийчук, В.В. Место стресс-ЭКГ тестирования в диагностике преходящей ишемии миокарда в современных условиях [Текст] /В.В. Тодосийчук //Уральский медицинский журнал.-2018.-№10.- С.72–76.
79. Урываев, А.М. Микроваскулярная стенокардия [Текст] /А.М. Урываев, М.В. Гапоненко//Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы военной медицины».- 2024 (Минск) С.- 229-231.
80. Усенко, Е.В. Микроваскулярная стенокардия: определение, клинические проявления, диагностика и лечение [Текст] /Е.В. Усенко, О.В. Терешина, Ю.В. Щукин //Кардиология: новости, мнения, обучение.-2018.-Т. 6.-№ 2.-С. 48–54.
81. Файзуллоев, Х.Т. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при ишемической болезни сердца в горных условиях [Текст] /Х.Т. Файзуллаев, М.Э. Раджабзода, Ф.И. Одинаев //Здравоохранение Таджикистана.- 2019.- № (3). С. 30-36.
82. Хабибулина, М.М. Безболевого ишемия миокарда у молодых женщин с кардиалгией, дисгормонозом и разной коморбидностью (сердечной и внесердечной) [Текст] /М.М. Хабибулина, М.Д. Шамилов //Врач.-2021.- №32(3).- С. 61–65

83. Хабибулина, М.М. Воздействие на ремоделирование сердца при АГ с гипоестрогенемией и дислипидемией [Текст] /М.М. Хабибулина, А. Дмитриев // Врач.- 2017.- №1.- С. 46–49.
84. Хабибулина, М.М. Психовегетативный статус и безболевая ишемия миокарда в пременопаузе при метаболически здоровом ожирении [Текст] /М.М. Хабибулина // Врач.-2019.-№ 30 (4).- С. 79–83.
85. Хлынова, О.В. Предикторы неблагоприятного прогноза инфаркта миокарда у молодых пациентов на амбулаторном этапе реабилитации [Текст] /О.В. Хлынова //Актуальные проблемы медицины. - 2021. - Т. 44. - №. 3. - С. 319-331.
86. Чарыев, Ю.О. Современные методы регистрации болевого синдрома [Текст] / Ю.О. Чарыев, А.Н. Сергеев // Тверской медицинский журнал. - 2022. - № 5. - С. 12-18.
87. Чаулин, А.М. Аденозин и его роль в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы [Текст] /А.М. Чаулин // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение,-2019.- №3 (22),С. 37-45.
88. Чеботарёва, А.А. Метаболиты оксида азота в тканях, сыворотке крови, мононуклеарных и мезенхимальных стволовых клетках [Текст] /А.А. Чеботарева, И.А. Комаревцева, Р.М. Юсуф //. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».- 2016.-№ 2.- С.90-95.
89. Чумасов, Е.И. Структурные и функциональные особенности эндотелия сосудов сердца половозрелых крыс по данным иммуногистохимического исследования [Текст] /Е.И. Чумасов, Е.С. Петрова// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019.- №18(2).- № 70-77.
90. Шабров, А.В. Роль и методы оценки эндотелиальной дисфункции в практической медицине /А.В. Шабров// Медицинский акад. журн. - 2017. - Т. 17, № 1. - С. 7-23.
91. Шарипова, Х.Ё. Частота ишемической болезни сердца на фоне резистентной артериальной гипертензии у пациентов молодого и

- среднего возрастов [Текст] /Х.Ё. Шарипова и др. // Вестник Авиценны. - 2022. - Т.24, №3. - С. 317-323.
92. Шафиев, Ш.И. О ранних проявлениях отрицательного влияния электромагнитного излучения на организм человека [Текст] /Ш.И. Шафиев, Ш.Ф. Одинаев, Х.Т. Файзуллаев, М.Э. Раджабзода, Ф.И. Одинаев // Здравоохранение Таджикистана. - 2018.- №2.- С. 52-58.
93. Шматова, Е.Н. Микроваскулярная стенокардия: патогенез, клиника, диагностика и принципы терапии [Текст] /Е.Н. Шматова, Ю.И. Гринштейн //РМЖ. Медицинское обозрение.-2020.-№ 4 (7).- С. 425–430
94. Шмелева, В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз [Текст] /В.М. Шмелев// Тромбоз и гемореология. -2017.-№4.- С. 26–29.
95. Щербак, В.А. L-аргинин и артериальная гипертензия: клинко-патогенетические взаимосвязи и коморбидность [Текст] /В.А. Щербак, А.С. Медведева, Т.А. Аксенова // Acta Biomedica Scientifica.-2024.- №9(1).- С. 32-41.
96. Юсупова, А.О. Микроваскулярная стенокардия: современные аспекты патогенеза, диагностики, лечения [Текст] / А.О. Юсупова, А.А. Щендрыкина // Клиническая медицина. - 2016. - №94(10). - С. 736–745.
97. Angeli F. Sex- and gender-related disparities in chest pain syndromes: the feminine mystique of chest pain [Text] / Angeli F., Ricci F., Moscucci F. et al. // Current Problems in Cardiology.- 2024.- V. 49, N 4.- 102457.
98. Arthur H.M. Women, cardiac syndrome X, and microvascular heart disease [Text] / Arthur H.M., Campbell P., Harvey P.J. et al. // Canadian Journal of Cardiology.- 2012.- V. 28, N 2 (Suppl).- P. S42-49.
99. Beltrame, J.F. Management of vasospastic angina /Beltrame JF. // Heart.- 2022.- №109(1).P.- 70-77.
100. Cheraghi, M. Oxidative Stress Status and Liver Markers in Coronary / Cheraghi M. // Heart Disease. Inflammation.- 2019.- Vol. 13.- P. 14.
101. Danad, I. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with

- fractional flow reserve as a reference standard: A meta-analysis [Text] /Danad I., Szymonifka J. // Eur Heart J.- 2017.- №38(13).- P. 991.
102. De Vita, A. Clinical outcomes of patients with coronary microvascular dysfunction in absence of obstructive coronary atherosclerosis [Text] / A. De Vita, C. Pizzi, I. Tritto, D. Morrone, A. Villano, L. Bergamaschi, G.A. Lanza // J Cardiovasc Med (Hagerstown). - 2022. - №23(7). - P. 421-426.
 103. Dollard J. Cardiac syndrome X in Ireland: incidence and phenotype [Text] / Dollard J., Kearney P., Dinan T.G. // Irish Journal of Medical Science.- 2016.- V. 185, N 4.- P. 857-863.
 104. Dubois-Deruy, E. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases [Text] / Dubois-Deruy E. //Antioxidants. - 2020. - V. 9, №. 9. - P. 864.
 105. Elhakeem, R.F. Chest Pain Characteristics in Cardiac Syndrome X Compared to Coronary Artery Disease [Text] / R.F. Elhakeem et al. // Open access Macedonian journal of medical sciences. - 2019. - V. 7, № 14. - P. 2282-2286.
 106. Ford, T.J. Coronary artery disease: physiology and prognosis [Text] / Ford T.J., Corcoran D., Berry C. // Eur Heart. - 2017.- № 38(25).- P. 1990-1992.
 107. Gil-Ortega I. Role of inflammation and endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiac syndrome X [Text] / Gil-Ortega I. et al. // Future Cardiology.- 2006.- V. 2, N 1.- P. 63-73.
 108. Hoppe, L. Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies [Text] / Hoppe L., Muhlack D.// Cardiovasc Drugs Ther.- 2018.-№32 (2).-P. 197–212.
 109. Hyafil, F. EANM procedural guidelines for myocardial perfusion scintigraphy using cardiac-centered gamma cameras [Text] /Hyafil F.// Eur J. Hybrid Imaging.-2019.- №3(1).- P. 11-20.
 110. Jayne, V. Dietary Antioxidants and Protection from Coronary Heart Disease / [Text] Jayne V. // Nutritional Health.- 2017.-№1.- P. 101-120.

111. Kemp H.G. The angial syndrome with normal coronary arteriography [Text] /Kemp H.G., // Trans. Assoc. Am. Physicians.-1967.-V. 80.- P. 59—70.
112. Khan N.A. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients [Text] / Khan N.A., Daskalopoulou S.S., Karp I. et al. // JAMA Internal Medicine.- 2013.- V. 173, N 20.- P. 1863-1871.
113. Knuuti, J. Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology [Text] /Knuuti J., Wijns W., Saraste A.// Eur Heart J.-2020.-№41.- P. 407–477.
114. Liu, A. Diagnosis of microvascular angina using cardiac magnetic resonance [Text] /Liu A., Wijesurendra R.S. //J Am Coll Cardiol.-2018.- №71.-P. 969–979.
115. Liu, A. Gadolinium-free cardiac MR stress T1-Mapping to distinguish epicardial from microvascular coronary disease [Text] / Liu A., Wijesurendra R.S., // J. Am Coll Cardiol.-2018.- №.71.- P. 957–968.
116. Lundberg J.O. Nitric oxide signaling in health and disease [Text] / Lundberg J.O. // Cell.-2022.- №185(16).- P. 2853-2878.
117. Park J.J. Microvascular angina: angina that predominantly affects women [Text] / Park J.J. et al. // The Korean Journal of Internal Medicine.- 2015.- V. 30, N 2.- P. 140-147.
118. Poredos, P. Endothelial dysfunction and its clinical implications [Text] / Poredos P. // Angiology.-2021.- №72(7).- P. 604-615.
119. Recio-Mayoral A. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease [Text] / Recio-Mayoral A. et al. // JACC. Cardiovascular Imaging.- 2013.- V. 6, N 6.- P. 660-667.
120. Shahid, S. U. The SNP rs10911021 is associated with oxidative stress in coronary heart disease patients from Pakistan [Text] / Shahid S. U. // Lipids in health and disease.- 2018.- V. 17.- №1.- P 6.

121. Shenov V. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease [Text] / V. Shenov, V. Mehendale, K. Prabhu, R. Shetty, P. Rao // Ind J Clin Biochem. - 2014. - №29 (3). - P. 339–44.
122. Shimokawa, H. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) [Text] / Shimokawa H, Suda A, Takahashi J // Group. Eur Heart J.-2021.-№ 42(44).- P.4592–4600.
123. Syme P. Are cardiac syndrome X, irritable bowel syndrome and reflex sympathetic dystrophy examples of lateral medullary ischaemic syndromes? [Text] / Syme P. // Med. Hypotheses. -2005.-V. 65(1).-P. 145-148.
124. Taheri, H. A recurrent typical angina pectoris without any finding in coronary angiography: Microvascular angina [Text] / Taheri H., Taheri M., Ebrahimi P., Soltani P., Zadeh A.Z., Anafje M. // Clin Case Rep. - 2024. - №12(10). - P.9475.
125. Taqueti, V.R. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, Not Obstructive Disease [Text] / Taqueti V.R., Shaw L.J., Cook N.R. // Circulation.-2017.- №135.- P. 566–577.
126. Vermeltfoort, I.A. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data / I.A. Vermeltfoort et al. // Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society. - 2010. - V. 99, N8. - P.475-81.
127. Weinmann, P. Effects of dipyridamole on left ventricular function / P. Weinmann, J.L. Moretti // J Nucl Cardiol. - 2000. - №7. - P.103–106.
128. Xu, S. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: From mechanism to pharmacotherapies [Text] / Xu S., Ilyas I., Little P.J. // Pharmacol Rev.-2021.- №73(3).- P. 924-967.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А]. Навджуанов И.М. Роль фармакологической нагрузочной пробы в дифференциальной диагностике ишемической болезни сердца и кардиального синдрома Х [Текст] / И.М. Навджуанов // Евразийский научно-медицинский журнал «Сино». – 2024. – Т. 5, № 4. – С. 49-66.

[2-А]. Навджуанов И.М. Патогенетические аспекты лечения кардиального синдрома Х [Текст] / И.М. Навджуанов, Ш.Ф. Одинаев, М.Э. Раджабзода, Н.М. Навджуанов, Р.А. Турсунзода, З.Я. Рахимов // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2025. – Т. XIII, № 1(53). – С. 139-147.

[3-А]. Навджуанов И.М. Современные аспекты кардиального синдрома Х [Текст] / И.М. Навджуанов, Ш.Ф. Одинаев, М.Э. Раджабзода, Н.М. Навджуанов, Р.А. Турсунзода // Евразийский научно-медицинский журнал «Сино». – 2025. – Т. 6, № 1. – С. 12-26.

[4-А]. Навджуанов И.М. Клинические и эхокардиографические предикторы обструктивной и необструктивной ишемической болезни сердца в условиях ограниченной инструментальной диагностики [Текст] / И.М. Навджуанов, Ш.Ф. Одинаев, Н.М. Навджуанов, С.Д. Шаропов, Р.А. Турсунзода // Евразийский научно-медицинский журнал «Сино». – 2026. – Т. 7, № 1. – С. 46-59. <https://doi.org/10.54538/2707-5265-2026-7-1-46-59>.

Статьи в журналах и публикации в материалах конференций

[5-А]. Навджуанов И.М. Диагностика сократимости сердца в острейшем периоде инфаркта миокарда и кардиальном Х-синдроме [Текст] / И.М. Навджуанов, И.Х. Эмомзода, Н. Гайратова, Ш.Ф. Одинаев // Журнал «Кардиология Узбекистана». – 2023. – №3(69). – С. 59.

[6-А]. Навджуанов И.М. Побочные эффекты терапии гипотиазидом при артериальной гипертензии [Текст] / И.М. Навджуанов, И.Х. Эмомзода, Ш.Ф. Одинаев, Н.А. Халикова // Журнал «Кардиология Узбекистана». – 2023. – № 3(69). – С. 59-60.

[7-A]. Навджуанов И.М. Оценить эффективность препарата, содержащего L-аргинин и левокарнитин, у больных с кардиальным X-синдромом [Текст] / И.М. Навджуанов, Б.Н. Зокиров, И.Х. Эмомзода // Материалы конференции кардиологов Республики Таджикистан с международным участием, 22 ноября 2024 года, Душанбе. – 2024. – С. 55-56.

[8-A]. Навджуанов И.М. Показатели сократимости миокарда у пациентов с кардиальным X-синдромом [Текст] / Ш.Ф. Одинаев, И.М. Навджуанов // Материалы конференции кардиологов Республики Таджикистан с международным участием, 22 ноября 2024 года, Душанбе. – 2024. – С. 56-57.

[9-A]. Навджуанов И.М. Кардиальный X-синдром и эндокринопатии [Текст] / Ш.Ф. Одинаев, И.М. Навджуанов // Материалы конференции кардиологов Республики Таджикистан с международным участием, 22 ноября 2024 года, Душанбе. – 2024. – С. 64-65.

[10-A]. Навджуанов И.М. Свёртывающая и антикоагулянтная система крови у пациентов с аспиринорезистентностью при ишемической болезни сердца [Текст] / И.М. Навджуанов, Д.Ш. Файзиева, Ш.Ф. Одинаев // Журнал «Кардиология Узбекистана». – 2025. – № 2(1). – С. 154-155.