## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.1

**Загатина А.В., Журавская Н.Т.**

# ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ КОРОНОРНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С НИЗКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

***Кардиоцентр «Медика», г. Санкт-Петербург***

***Резюме.*** *Целью данной работы явилось выявление прогностической значимости изменения коронарного кровотока в ПМЖА во время стресс-эхокардиографии у пациентов с низкой толерантностью к физической нагрузке. В проспективном одноцентровом исследовании проанализированы данные 215 человек (60±7 лет) с низкой толерантностью к физической нагрузке (менее 75 Вт). Всем пациентам выполнялся стандартный стресс-эхокардиографический тест, дополненный неинвазивным измерением параметров коронарного кровотока в ПМЖА допплеровским методом. Выявлена прогностическая значимость скоростных параметров коронарного кровотока. Величина коронарного резерва ниже 2 разделила группу на две подгруппы с небольшим и крайне высоким риском неблагоприятных исходов. При коронарном резерве ПМЖА менее 2 у 58% пациентов наблюдались серьезные сердечно-сосудистые исходы.*

***Ключевые слова:*** *коронарный резерв, допплерография коронарных артерий, стресс-эхокардиография с физической нагрузкой, коронарный кровоток.*

***ZagatinaA.V., Zhuravskaya N.T.***

***PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CHANGES IN CORONARY BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH LOW LEVEL OF EXERCISE TOLERANCE***

***Abstract.*** *The aim of the study was to define prognostic value of the coronary artery flow velocity parameters in patients with low physical capacity during exercise stress echocardiography. Two hundred and fifteen patients' data were analyzed in the prospective study. All the subjects underwent a supine bicycle exercise echocardiography with the analysis of coronary artery flow velocity in left anterior coronary artery (LAD) by Doppler method. The significant prognostic value was observed between coronary artery flow parameters and following adverse cardiac events. Coronary flow velocity reserve below 2 was associated with poor prognosis. 58% such patients had major cardiac events during three years.*

***Key words:*** *CFR, coronary artery Doppler, exercise echocardiography, coronary flow reserve.*

**Введение.** Тесты с физической нагрузкой являются одними из основных методов исследований у пациентов с диагностированной или предполагаемой ишемической болезнью сердца (ИБС) для определения дальнейшей тактики ведения, что нашло отражение в современных международных рекомендациях [2, 4]. При этом низкая толерантность к физической нагрузке признана фактором высокого риска дальнейших неблагоприятных исходов [6, 12].

Также в последние годы разрабатывается новая методика – неинвазивное определение коронарного резерва с помощью допплерографии во время фармакологических проб и при тестах с физической нагрузкой. Была доказана выраженная прогностическая значимость снижения величины коронарного резерва в передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) менее 2 для пациентов с предполагаемой или диагностированной ИБС [1, 13, 14].

В международной литературе отсутствуют сведения о прогностической значимости параметров коронарного кровотока у пациентов с низкой толерантностью во время нагрузки.

Таким образом, целью исследования явилось определить прогностическую значимость изменения величин коронарного кровотока у пациентов с низкой толерантностью во время стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой.

**Материал и методы**

*Нагрузочный тест.*

Тест с физической нагрузкой проводился на горизонтальном велоэргометре в положение полулежа с левым поворотом на 10-45 градусов (велоэргометр - e-Bike EL&BP, General

Electric). Первая ступень – 50 Вт с дальнейшим увеличением по 25 Вт каждые 2 минуты до достижения критериев остановки пробы. Электрокардиограмма в 12 стандартных отведениях регистрировалась в течение всей пробы, артериальное давление измерялось на каждой ступени. Показаниями для остановки пробы являлись критерии, описанные ранее для тестов с физической нагрузкой [3].

*Пациенты.*

В проспективное одноцентровое исследование в течение последовательных 9 месяцев включались все подряд пациенты с диагностированной или предполагаемой ИБС, направленные на стресс-эхокардиографию на горизонтальном велоэргометре, у которых толерантность при нагрузке была ≤ 75 Вт. Критерием включения была хорошая визуализация ПМЖА во время физической нагрузки, позволявшая измерять скоростные параметры коронарного кровотока. Таким образом, в исследование включено 244 человек (138 мужчины, средний возраст 60 ± 8 лет). Наблюдение за исходами проводилось в течение 3 лет.

*Стресс-эхокардиография.*

Эхокардиографическое исследование выполнялось на УЗИ-сканере Vivid 7 Dimension, GE, датчиком M4S. Всем пациентам до, на пике и после физической нагрузки выполнялась эхокардиография в четырех стандартных позициях: верхушечных четырех- и двукамерных, парастернальных по длинной и короткой осям. Сократимость оценивалась при сопоставлении позиции бок в бок по ранее описанным методикам [5].

*Исследование кровотока в ПМЖА.*

После записи стандартных эхокардиографических изображений, проводился поиск передней межжелудочковой борозды по предложенным ранее методикам [8, 15]. По умолчанию использовали заводские настройки вкладки “Coronary”. До нагрузки в режиме цветной допплерографии при пределе Найквиста 19-25 см/с осуществлялась визуализация срединного сегмента ПМЖА (Рисунок 1).

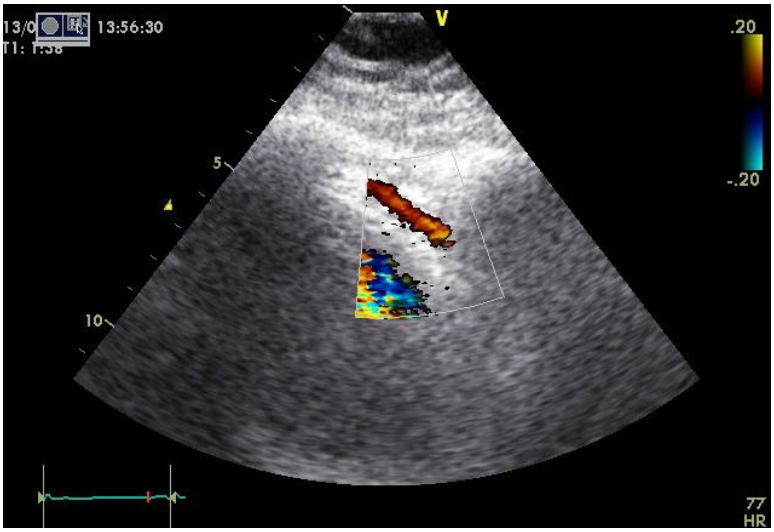


**Рис. 1.** Цветная допплерография срединного сегмента передней межжелудочковой артерии.

На цветовой сигнал от ПМЖА устанавливался контрольный объем 2 мм для записи спектра импульсно-волнового режима допплерографии (Рисунок 2).

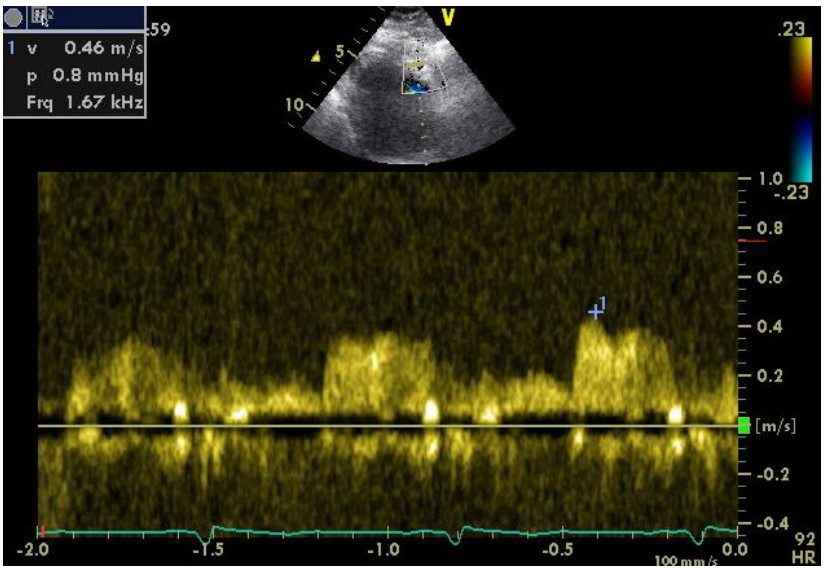


**Рис. 2.** Импульсно-волновая допплерография коронарного кровотока в передней межжелудочковой артерии.

Во время нагрузки предел Найквиста менялся для улучшения визуализации данной артерии, обычно в пределах 24-41 см/с. Запись импульсно-волнового спектра от срединного сегмента ПМЖА осуществлялась периодически в течение всей пробы до пика нагрузки. Измерения и вычисления параметров коронарного кровотока проводили после нагрузки в режиме off-line по анонимным картинкам, не зная клинической картины, результатов стандартной стресс-эхокардиографической оценки сократимости сердца. Вычислялись следующие параметры: максимальная диастолическая скорость до нагрузки, максимальная диастолическая скорость кровотока на пике физической нагрузки, разница данных скоростей, коронарный резерв в ПМЖА (КРпмжа), который был равен частному: максимальная диастолическая скорость в ПМЖА на пике нагрузки/максимальная диастолическая скорость до нагрузки. Нормальным значением для показателя КРпмжа считалась величина более или равная 2.

*Прогностические данные.*

Сбор информации по клиническим исходам пациентов проводился врачами-кардиологами через 36-37 месяцев по заранее обозначенным телефонам и представленной медицинской документации. Неблагоприятными конечными точками считались: смерть от сердечных причин, инфаркт миокарда, операции реваскуляризации миокарда – стентирование и аортокоронарное шунтирование (АКШ). Отдельно выделялись группы с наиболее тяжелыми конечными точками: «сердечная смерть/инфаркт миокарда/ АКШ».

*Статистика.*

Для анализа использовалось программное обеспечение «STATISTICA, version 10.0». Непрерывные величины представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение, категориальные величины выражены в процентах. Для множественных сравнений нормально распределенных величин применялся метод ANOVA. Сравнение пропорций проводилось с помощью хи-квадрат теста. Анализ выживаемости в подгруппах осуществлялся с помощью метода Каплана-Мейера. Критическим уровнем достоверности нулевой статистической гипотезы считалось значение $p<0,05$.

Работа выполнялась в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской Декларации и «Этическим кодексом Российского врача».

**Результаты.**

*Анализируемая группа пациентов.*

В течение 3 лет с 29 пациентами связь была потеряна. Таким образом в окончательный анализ вошли данные 215 человек (88% от исходной группы). Основные характеристики группы представлены в Таблице 1.

Таблица 1

**Клиническая характеристика пациентов**

| | N=215 |
|---|---|
| Возраст, годы | 60±8 |
| Мужчины/женщины | 122/93 |
| ИМТ, (г/м2) | 29±5 |
| Артериальная гипертензия | 177 (82%) |
| Сахарный диабет | 47(22 %) |
| Курение | 47 (22%) |
| Инфаркт миокарда | 103(48%) |
| Типичная стенокардия напряжения<br>I функциональный класс<br>II функциональный класс<br>III функциональный класс<br>IV функциональный класс | 146 (68%)<br>16(7%)<br>67(31%)<br>63 (29%)<br>0 (0%) |

ИМТ – индекс массы тела.

За три года 109 человек (51%) в группе имели неблагоприятные клинические исходы. Четыре человека умерло, 1 из них перенес АКШ, 1 стентирование коронарных артерий. 10 человек перенесли нефатальные инфаркты миокарда, 3 из которых далее были прооперированы. Всего 100 человек перенесли операции реваскуляризации: 56 пациентам было выполнено АКШ, 41 человеку – стентирование коронарных артерий, 3 больным – оба вида операций. Наиболее тяжелые исходы (смерть, инфаркт миокарда, АКШ) наблюдались у 69 человек – 32 % общей группы.

*Нагрузочная стресс-эхокардиография.*

У большинства пациентов был положительный ишемический тест – 181 (84%) по данным стресс-эхокардиографии. Причем, у 71 из них (33% ишемических тестов) не было стенокардии во время теста и не наблюдалось ишемических изменений ЭКГ во время нагрузки, то есть тест был положительным только по эхокардиографическому критерию. 121 человек (56%) имели нарушения сократимости левого желудочка и дополнительно – клинический или ЭКГ критерии положительного теста. Только 23 теста (11%) были положительными по клиническим, электрокардиографическому и эхокардиографическим параметрам.

*Параметры коронарного кровотока в ПМЖА.*

Анализ скоростных данных до нагрузки использовался у 100% пациентов. Импульсно-волновой спектр коронарного кровотока на самом пике нагрузки в связи с ограничением времени, требовавшегося на сканирование в традиционных эхокардиографических позициях, исследован у 70% пациентов. Средние значения диастолической скорости кровотока в срединном сегменте ПМЖА в основной группе до нагрузки были равны 36±18 см/с, скорость на пике физической нагрузки равнялась 54±25см/с, разница данных скоростей у пациентов была в среднем 16±22 см/с, расчетный коронарный резерв в данной артерии – 1,5±0,6.

*Анализ прогностических данных.*

*Н*еблагоприятные исходы статистически значимо чаще наблюдались у мужчин (66% против 33%, $p<0,0001$), у курильщиков (68% против 47%, $p<0,03$), у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда (65% против 40%, $p<0,0003$). Пациенты с неблагоприятными исходами имели меньшую частоту сердечных сокращений на пике нагрузки (108±16 против 119±21 ударов в минуту, $p<0,00004$), меньшее артериальное давление на нагрузке (164±21 против 173±30мм рт. ст., $p<0,009$). У них чаще появлялась стенокардия во время нагрузочного теста (51% против 32%, $p<0,005$), тогда как депрессия сегмента ST_T регистрировалась с одинаковой частотой (28% против 28%, $p=0,98$).

Обе группы статистически значимо отличались по скоростям коронарного кровотока как в покое, так и по изменениям этих параметров на пике нагрузки – данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2

**Параметры коронарного кровотока у пациентов с различными исходами (M ± SD)**

| | **Группа с неблагоприятными исходами N=109** | **Группа без неблаго приятных исходов N=106** | **p** |
|---|---|---|---|
| Скорость кровотока в ПМЖА до нагрузки, см/с | 40,4±21,0 | 32,6±12,7 | <0,002 |
| Скорость кровотока в ПМЖА на пике нагрузки, см/с | 52,3 ±26,4 | 56,0±24,5 | 0,38 |
| Δ V – разница скоростей на пике и до нагрузки, см/с | 7,5±20,1 | 22,8±20,9 | <0,00002 |
| Коронарный резерв в ПМЖА | 1,3±0,5 | 1,7±0,6 | <0,000003 |

ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия.

Пациенты с КРпмжа<2 имели достоверно худший прогноз по всем конечным точкам, а также по наиболее неблагоприятным исходам – см. рис 3, 4.

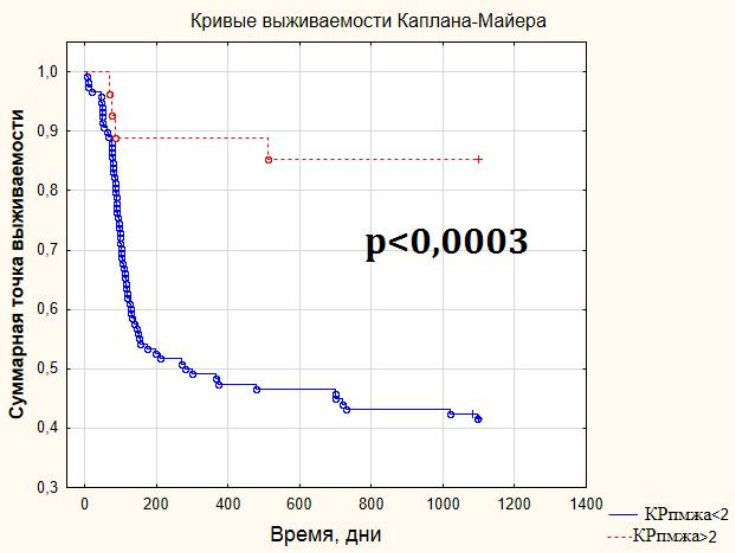


**Рис. 3.** Кривые выживаемости Каплана-Майера по суммарной точке у пациентов с нормальным и сниженным коронарным резервом в ПМЖА.

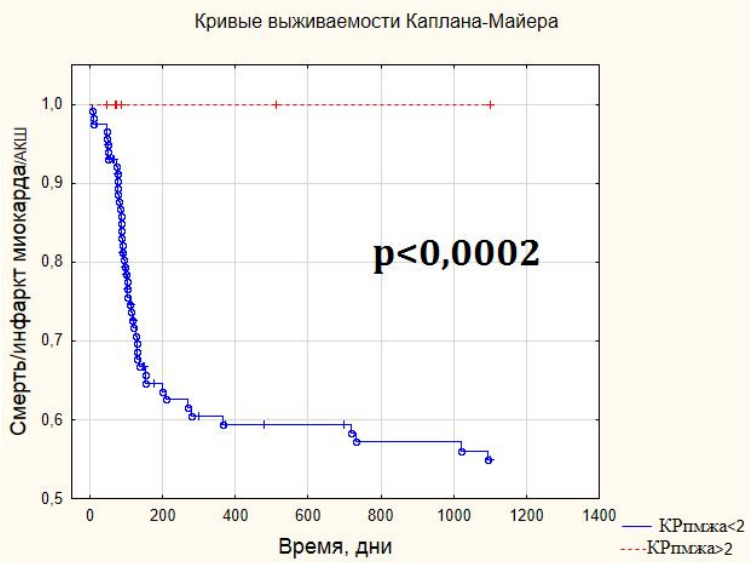


**Рис. 4.** Кривые выживаемости Каплана-Майера по наиболее тяжелым исходам (смерть, инфаркт миокарда, АКШ) у пациентов с нормальным и сниженным коронарным резервом в ПМЖА.

При этом смертей и/или инфарктов миокарда в группе КРпмжа<2 наблюдалось статистически значимо больше по сравнению с группой КРпмжа≥2 (9% против 0%, p<0,04).

*Сравнение исходов у пациентов с и без предшествующих инфарктов миокарда со сниженным и нормальным КРпмжа.*

В подгруппах пациентов с и без инфарктов миокарда в анамнезе также определялись различия в трехлетнем прогнозе в зависимости от КРпмжа – см. рис. 5, 6.

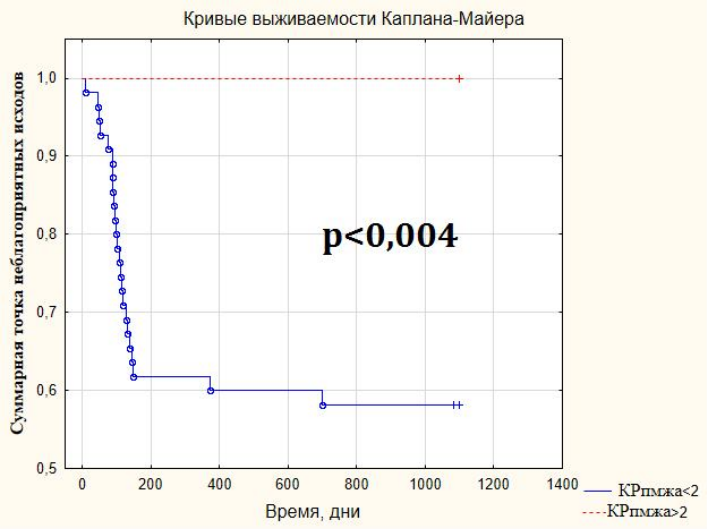


**Рис. 5.** Разница по суммарной точке выживаемости у пациентов без инфарктов миокарда с нормальным и сниженным коронарным резервом в ПМЖА.

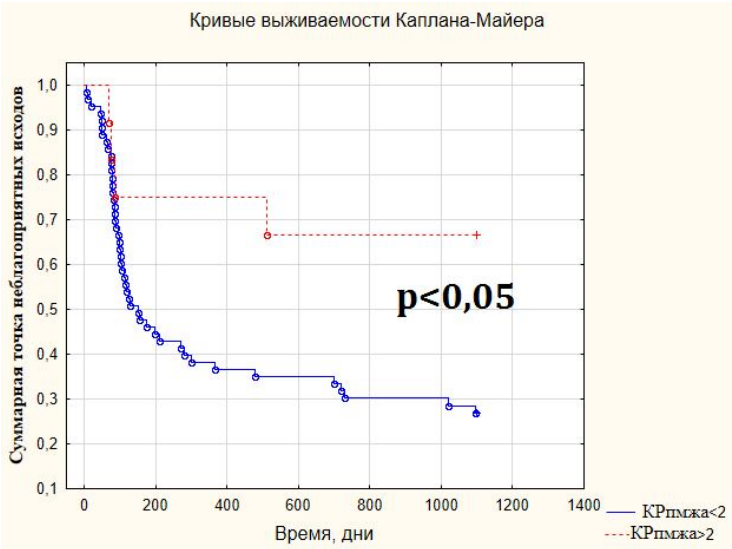


**Рис. 6.** Разница по суммарной точке выживаемости у пациентов, ранее перенесших инфаркты миокарда.

**Обсуждение.**

Известно, что пациенты с предполагаемой или диагностированной ИБС с низкой толерантностью к физической нагрузке имеют серьезный прогноз неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что было показано как в ранних [7, 9], так и в недавних исследовательских работах [6, 12]. С другой стороны, измерение скоростных параметров коронарного кровотока во время фармакологических тестов дает дополнительную информацию о прогнозе у различных групп пациентов [10, 11, 13, 14]. В настоящей работе впервые была показана прогностическая значимость снижения коронарного резерва ПМЖА у пациентов с низкой толерантностью во время тестов с физической нагрузкой. 32% пациентов общей группы достигали конечной точки наиболее тяжелых клинических исходов в течение 3 лет, то есть более 10% в год. Это подтверждает ранее полученные данные других исследователей, что низкая

толерантность к физической нагрузке – предиктор серьезного ближайшего и отдаленного прогноза. Однако это усредненные данные, прогноз достоверно варьирует, в том числе серьезно зависит от изменений коронарного кровотока во время физической нагрузки. У пациентов в группе с сохраненным КРпмжа, несмотря на низкую толерантность к нагрузке, не было смертей и инфарктов миокарда и АКШ (0% в год, ДИ 0% - 4%), тогда как в группе КРпмжа<2 сумма данных точек наблюдалась с частотой 19% в год (ДИ 13% - 26%). Наилучшим прогнозом обладали пациенты без инфарктов миокарда и сохранным коронарным кровотоком, определенным неинвазивно с помощью допплерографии во время физической нагрузки. У данной подгруппы пациентов в течение наблюдаемого срока 3 лет не было неблагоприятных исходов, включая любые виды реваскуляризации.

В анализе прогностических данных операции реваскуляризации миокарда традиционно рассматривались в качестве неблагоприятных исходов. Мы последовали международной практике причислять эти события к «жестким» конечным точкам, в связи с тем, что данные операции предотвращают смертельные исходы и инфаркты миокарда. Иными словами, достижение данной точки предотвращает или отдаляет другие конечные точки: смерть от сердечно-сосудистых событий и инфаркты миокарда.

Таким образом, группу с низкой толерантностью к физической нагрузке целесообразно подразделять на группы высокого и низкого рисков в зависимости от изменений скоростных показателей коронарного кровотока, определяемого во время данного теста.

*Ограничения.*

Исследование проведено на средней по объему выборке пациентов. Вероятно, требуются подтверждения полученным данным в других одноцентровых и многоцентровых исследованиях. Анализ прогностической значимости сократимости традиционной стресс-эхокардиографии, неоднократно описанный в предыдущих работах нами и другими исследователями, не входил в задачи данной работы.

**Выводы**

1. Тесты с физической нагрузкой целесообразно проводить с дополнительным измерением скоростей коронарного кровотока для определения дальнейшего прогноза пациентов.
2. Группа пациентов с низкой толерантностью к физической нагрузке и КРпмжа<2 имеет крайне высокий риск неблагоприятных событий – смертей/инфарктов миокарда/реваскуляризации –19 % в год (ДИ 0,95, 13%-26%).
3. КРпмжа≥2 у пациентов с низкой толерантностью к физической нагрузке свидетельствует о хорошем трехлетнем прогнозе – 0% сердечных смертей, инфарктов миокарда, АКШ (ДИ 0,95, 0%-4%).

**Литература:**

1. Загатина А.В. Неинвазивная оценка кровотока в левой коронарной артерии во время физической нагрузки. Трехлетний прогноз. / А.В. Загатина, Н.Т. Журавская, Л.Г. Крылова // Медицинская визуализация – 2015. – №2. – С.45-53.
2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34. P. 2949-3003.
3. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines) / R.J. Gibbons [et al.] // Circulation. – 2002. –Vol.106. –P.1883-1892.
4. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STSGuidelineforthediagnosisandmanagementofpatientswithstableischemicheart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons / S.D. Fihn [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol.– 2012. –Vol. 60. – C. 44-164.

5. European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) / R. Sicari [et al.] // Eur J Echocardiogr. – 2008. – Vol. 9. –P.415-437.
6. Exercise capacity and heart rate responses to exercise as predictors of short-term outcome among patients with stable coronary artery disease. / A.M. Kiviniemi [et al.] // Am J Cardiol. – 2015. – Vol.116. – P.1495-1501.
7. Exercise testing provides additional prognostic information in angiographically defined subgroups of patients with coronary artery disease / H. Gohlke, L. Samek, P. Betz, H. Roskamm // Circulation. – 1983. – Vol.68. – P.979-985.
8. Imaging of all three coronary arteries by transthoracic echocardiography. An illustrated guide / M. Krzanowski, W. Bodzon, P.P. Dimitrow // Cardiovasc Ultrasound.– 2003. – Vol. 1. – P.16.
9. Non-invasive data provide independent prognostic information in patients with chest pain without previous myocardial infarction: findings in male patients who have had cardiac catheterization / R.J. Luwaert [et al.] //Eur Heart J. – 1988. – Vol.9. – P.418-426.
10. Prognostic implication of Doppler echocardiographic derived coronary flow reserve in patients with left bundle branch block / L. Cortigiani [et al.] // Eur Heart J – 2013. – Vol. 34, №5. – P.364-373.
11. Prognostic value of Doppler echocardiographic-derived coronary flow velocity reserve of left anterior descending artery in octogenarians with stress echocardiography negative for wall motion criteria / L. Cortigiani [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging – 2015. – Vol. 16, №6. – P. 653-660.
12. Prognostic value of exercise capacity in patients with coronary artery disease: the FIT (Henry Ford ExercIseTesting) project. / R.K. Hung [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2014. – Vol.89. – P.1644-1654.
13. Prognostic value of transthoracic coronary flow reserve in medically treated patients with proximal left anterior descending artery stenosis of intermediate severity / P. Meimoun [et al.] //Eur J Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10. – P.127-132.
14. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo / F. Rigo [et al.] // Eur Heart J – 2008. –Vol. 291. – P. 79-88.
15. Transthoracic echocardiography for imaging of the different coronary artery segments: a feasibility study / J. Vegsundvåg [et al.] // Cardiovasc Ultrasound.– 2009. – Vol.7 – P. 58.