

УДК 616.1

Загатина А.В., Журавская Н.Т.

**УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПАРАМЕТРЫ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА  
ВО ВРЕМЯ ТЕСТОВ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ– ПРЕДИКТОРЫ  
НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС,  
РАНЕЕ ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ**

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

**Резюме.** Целью данной работы явилось выявление параметров коронарного кровотока в ПМЖВ во время физической нагрузки, ассоциированных с неблагоприятными исходами в течение 3 лет у пациентов, ранее перенесших операции реваскуляризации миокарда. В проспективное одноцентровое исследование включено 80 человек (58±7 лет, 58 мужчин), ранее перенесших вмешательства на коронарных артериях. Всем пациентам выполнялся стандартный стресс-эхокардиографический тест, дополненный неинвазивным измерением параметров коронарного кровообращения в ПМЖВ доплеровским методом. Выявлена значимая корреляция скоростных параметров с дальнейшим трехлетним прогнозом сердечно-сосудистых событий. Величина коронарного резерва ниже 2,2 была ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.

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

*Zagatina A.V., MD, PhD; Zhuravskaya N.T., MD, PhD*

**CORONARY ARTERY FLOW DOPPLER PARAMETERS DURING EXERCISE TESTS  
ARE AS PREDICTORS CARDIAC EVENTS IN PATIENTS WITH CAD AND HISTORY  
OF REVASCULARIZATION**

**Summary.** The aim of the study was revelation of the coronary artery flow parameters that were associated with major adverse cardiac events during 3 years after the exercise tests in patients with history of revascularization. Eighty patients (58±7 years, 58 men) were included into 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 correlation was observed between coronary artery flow parameters and following adverse cardiac events. Coronary flow velocity reserve below 2.2 was associated with poor prognosis.

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

**Введение.** Оценка коронарного кровотока во время стресс-эхокардиографии с фармакологическими агентами (дипиридамолом, аденозином, добутамином) постепенно становится рутинным методом [11], позволяющим получать дополнительную объективную информацию для диагностики ишемической болезни сердца (ИБС). Измерение коронарного резерва в различных артериях сердца во время данных тестов увеличивает точность диагностики сужения этих коронарных артерий, а также по сравнению с обычной стресс-эхокардиографией дает возможность получить данные о прогнозе заболевания для определения оптимальной тактики ведения [1, 8, 11, 12]. Это имеет особенное значение в случаях, когда затруднена рутинная оценка стресс-эхокардиографии – при полной блокаде левой ножки пучка Гиса [7], или, например, у пожилых пациентов [9]. Как известно, наиболее серьезный прогноз у пациентов наблюдается при снижении коронарного резерва ниже 2,0 при фармакологических тестах с дипиридамолом, аденозином в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ), что справедливо даже в случае неишемического стресс-эхокардиографического теста или при отсутствии значимых сужений коронарных артерий [4, 5, 10].

В последнее десятилетие как в мире, так и в России значительно увеличилось количество пациентов с ИБС, получающих лечение с помощью операций шунтирования или интервенционных вмешательств. Ведение пациентов после вмешательств требует своевременной диагностики прогрессирования заболевания и выявления момента частичного и полного прекращения эффекта оперативного лечения. Исследование коронарного кровотока при нагрузке

зочных тестах также может давать значимую диагностическую и прогностическую информацию. Однако эти исследования были немногочисленные и апробированы только для стресс-эхокардиографии с фармакологическими агентами [6, 13]. В мировой литературе отсутствуют данные о возможностях измерения коронарного резерва и прогностической значимости такой оценки при физической нагрузке у пациентов после операций реваскуляризации. Тем не менее, тесты с физической нагрузкой являются более предпочтительными с учетом их безопасности и физиологичности [3]. Развитие эхокардиографической техники и использование горизонтальной велоэргометрии технически позволяет исследовать коронарный кровоток во время физической нагрузки.

**Целью** данного исследования явилось выявление параметров коронарного кровотока в ПМЖВ во время физической нагрузки, ассоциированных с неблагоприятными исходами в течение 3 лет, у пациентов, ранее перенесших операции реваскуляризации.

**Материалы и методы.** В проспективное одноцентровое исследование включено 80 человек с перенесенными ранее операциями реваскуляризации миокарда. Пациенты были направлены на нагрузочный тест в связи с подозрением на возобновление ишемии: 1) 31 человек с операциями шунтирования в анамнезе – медиана времени после операции 35,6 мес; 2) 49 человек с интервенционными вмешательствами стентирования коронарных артерий – медиана времени после операции 11,8 мес.

#### *Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой*

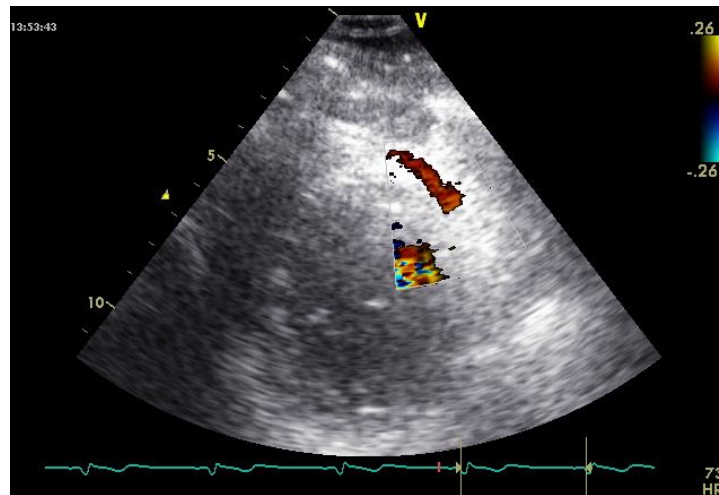
Всем пациентам выполнялась стресс-эхокардиография по рекомендованным методикам [2, 11] с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре в положении полулежа с левым поворотом на 10-45 градусов. Первая ступень – 50 Вт с дальнейшим увеличением по 25 Вт каждые 2 минуты до достижения критериев остановки пробы. Электрокардиограмма в 12 стандартных отведениях регистрировалась в течение всей пробы, артериальное давление измерялось на каждой ступени.

#### *Стандартная эхокардиографическая оценка*

В исследовании использовалась ультразвуковая система Vivid 7 Dimension (GeneralElectric, USA). До нагрузки и на первых секундах – до 50 секунды после прекращения нагрузки регистрировались 4 стандартные эхокардиографические позиции: верхушечная четырехкамерная, верхушечная двухкамерная, парастеральная по длинной оси, парастеральная по короткой оси на уровне папиллярных мышц. После исследования соответствующие позиции анализировались бок в бок по стандартной методике [11].

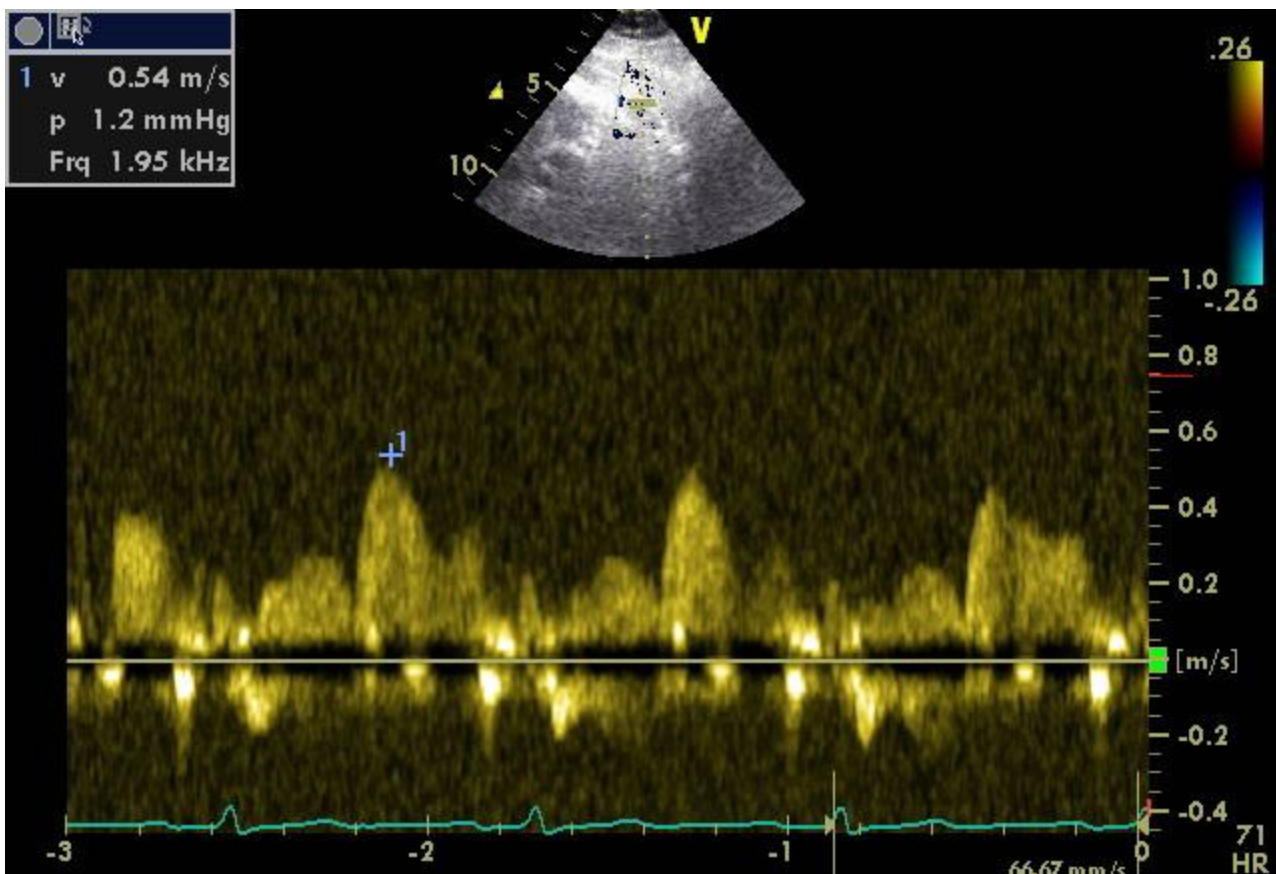
#### *Исследование коронарного резерва*

По умолчанию использовалась вкладка “Coronary” с заводскими настройками системы, которые незначительно модифицировались для оптимизации визуализации передней межжелудочковой артерии. В большей степени изменения при дополнительных настройках касались предела Найквиста, который подстраивался в диапазоне от 19 до 40 см/с в зависимости от скоростных показателей в артерии в данный момент. Контрольный объем импульсно-волнового Допплера был равен 2 мм. Визуализация ПМЖВ до нагрузки проводилась в режиме цветной Допплерографии в модифицированной парастеральной позиции, которая находилась между стандартной позицией по длинной оси и верхушечной трех- четырехкамерной позициями. Таким образом осуществлялся поиск передней межжелудочковой борозды – см. рис. 1.



**Рис. 1.** Срединная треть передней межжелудочковой артерии в режиме цветной доплерографии.

До нагрузки визуализировалась срединная часть передней межжелудочковой артерии в режиме цветной Допплерографии, а затем записывался спектр кровотока в режиме импульсно-волновой Допплерографии – см. рис. 2.



**Рис. 2.** Импульсно-волновой спектр Допплерографии кровотока в ПМЖВ.

На всех ступенях теста записывался кровоток в режиме импульсно-волновой Допплерографии. Регистрация прироста кровотока проводилась на пике нагрузки. Измерения проводились off-line по сохранённым на жесткий диск записям. Измерялась максимальная диастолическая скорость, вычислялась разность скоростей на пике нагрузки и до нагрузки, также показатель коронарного резерва (КР), который равнялся частности: делимое – величина

диастолической скорости на пике нагрузки, делитель – величина диастолической скорости до нагрузки. Пример расчета на рис. 3.

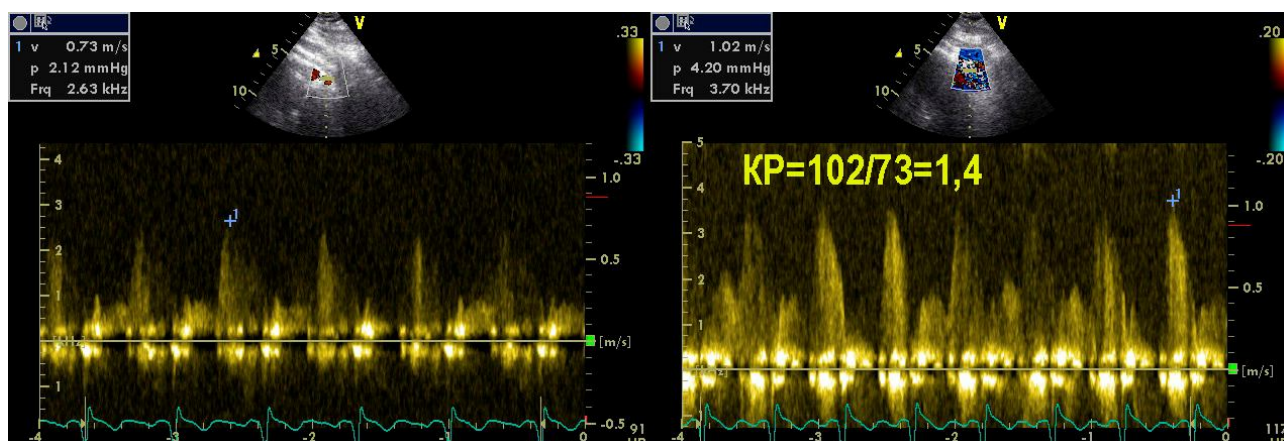


Рис. 3. Измерение коронарного резерва.

#### *Сбор информации по состоянию здоровья пациентов*

Сбор информации по клиническим исходам пациентов проводился врачами-кардиологами через 3 года ( $3,00 \pm 0,15$  года) по заранее обозначенным телефонам и представленной медицинской документации. Неблагоприятными конечными точками считались: смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, повторные операции реваскуляризации миокарда – стентирование и аортокоронарное шунтирование. Отдельно анализировалась группа с наиболее тяжелыми конечными точками: смерть, инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование.

Для обработки данных была использована программа «STATISTICA, version 10.0». Непрерывные величины представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение, категориальные величины выражены в процентах. Для множественных сравнений нормально распределенных величин применялся метод ANOVA. Непараметрические данные сравнивались с помощью теста U Манна-Уитни. Сравнение пропорций проводилось с помощью хи-квадрат теста и способа Фишера. Корреляция непараметрических данных проводилась по методу Спирмана. Для определения пороговых величин использовался метод «Классификационные деревья». Метод Каплана-Майера использовался при анализе достижения точек неблагоприятных исходов. Критическим уровнем достоверности нулевой статистической гипотезы считалось значение  $p < 0,05$ .

Представленные данные соответствуют требованиям Хельсинкской декларации, этическим стандартам Комитета по экспериментам, стандартам проведения клинических исследований GCP (ГОСТ Р 52379-2005).

#### **Результаты**

##### *Клинические данные группы*

Основная клиническая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1.

Таблица 1

#### **Клиническая характеристика пациентов**

|                          | <b>N=80</b> |
|--------------------------|-------------|
| Возраст, годы            | 58 $\pm$ 7  |
| Мужчины/женщины          | 58/22       |
| ИМТ, (г/м <sup>2</sup> ) | 29 $\pm$ 4  |
| Артериальная гипертензия | 62 (78%)    |
| Сахарный диабет          | 16 (20 %)   |
| Курение                  | 18 (23%)    |
| Инфаркт миокарда         | 56(70%)     |

|                                 |          |
|---------------------------------|----------|
| Типичная стенокардия напряжения | 36 (45%) |
| I функциональный класс          | 3(4%)    |
| II функциональный класс         | 25 (31%) |
| III функциональный класс        | 8 (10%)  |
| IV функциональный класс         | 0 (0%)   |

ИМТ – индекс массы тела.

#### Стандартная стресс-эхокардиография с физической нагрузкой

У 46 пациентов (58%) был ишемический тест по данным стресс-эхокардиографии. Причем у 16 из них (35% 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. 23 человека (50%) имели нарушения сократимости левого желудочка и дополнительно клинические или ЭКГ критерии положительного теста. Только 7 тестов (15%) были положительными по клиническим, электрокардиографическому и эхокардиографическим параметрам. Данные нагрузочной пробы подгрупп пациентов с АКШ и стентированием в анамнезе приведены в Таблице 2.

Таблица 2

#### Параметры нагрузочного теста

|  | Подгруппа со стентированием |                          | Подгруппа с АКШ            |                          |
|--|-----------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
|  | Отрицательный тест<br>N=20  | Ишемический тест<br>N=29 | Отрицательный тест<br>N=14 | Ишемический тест<br>N=17 |
| Мощность нагрузки, Вт                    | 140±38                      | 95±29                    | 129±28                     | 99±31                    |
| Максимальная ЧСС, 1/мин                  | 134±18                      | 121±16                   | 133±15                     | 123±15                   |
| Максимальное систолическое АД, мм рт.ст. | 200±29                      | 176±29                   | 200±33                     | 179±29                   |

ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, АКШ – аортокоронарное шунтирование.

#### Параметры коронарного кровотока в передней межжелудочковой артерии

Средние значения диастолической скорости кровотока в срединном сегменте ПМЖВ в основной группе до нагрузки была равна 34±13 см/с, скорость на пике физической нагрузки равнялась 70±24см/с, разница данных скоростей у пациентов была в среднем 35±20 см/с, расчетный коронарный резерв в данной артерии – 2,1±0,7. Разница скоростных параметров пациентов с положительным и отрицательным тестами представлена в Таблице 3.

Таблица 3

#### Параметры коронарного кровотока у пациентов с различным результатом стресс-эхокардиографии

|   | Ишемический тест<br>N=46 | Отрицательный тест<br>N=34 | p       |
|---|--------------------------|----------------------------|---------|
| Скорость кровотока в ПМЖВ до нагрузки, см/с         | 35,7±15,4                | 32,3±8,3                   | 0,26    |
| Скорость кровотока в ПМЖВ на пике нагрузки, см/с    | 66,7 ±26,7               | 73,8±21,3                  | 0,26    |
| Δ V – разница скоростей на пике и до нагрузки, см/с | 28,5±19,4                | 42,4±19,3                  | <0,008  |
| Коронарный резерв в ПМЖВ                            | 1,8±0,5                  | 2,4±0,7                    | <0,0005 |

ПМЖВ – передняя межжелудочковая артерия.

#### Данные трехлетнего наблюдения

За трехлетний период в основной группе 31 человек (39%) перенесли неблагоприятные сердечно-сосудистых события: в подгруппе пациентов с ранее перенесенными опера-

циями стентирования – 22 пациента, в подгруппе с АКШ – 9 человек (44% vs. 23%,  $p=0,21$ ). Всего в группе за наблюдаемый период произошло 1 смерть по сердечно-сосудистым причинам, 5 нефатальных инфарктов миокарда, 23 операций аортокоронарного шунтирования и 6 интервенционных вмешательств в виде стентирования коронарных артерий. Пограничное значение для коронарного резерва было 2,2.

Группы пациентов с и без неблагоприятных исходов значительно отличались друг от друга по скоростным показателям кровотока в ПМЖВ – данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4

**Параметры коронарного кровотока у пациентов с различными исходами**

|  | <b>Группа с неблагоприятными исходами<br/>N=31</b> | <b>Группа без неблагоприятных исходов<br/>N=49</b> | <b>p</b> |
|--|--|--|----------|
| Скорость кровотока в ПМЖВ до нагрузки, см/с                | 36,4±17,2  | 33,3±9,6   | 0,28     |
| Скорость кровотока в ПМЖВ на пике нагрузки, см/с           | 68,2 ±27,8   | 71,0±22,6  | 0,67     |
| $\Delta V$ – разница скоростей на пике и до нагрузки, см/с | 28,8±19,9  | 38,3±20,2  | 0,09     |
| Коронарный резерв в ПМЖВ                                   | 1,8±0,6  | 2,3±0,7  | <0,02    |

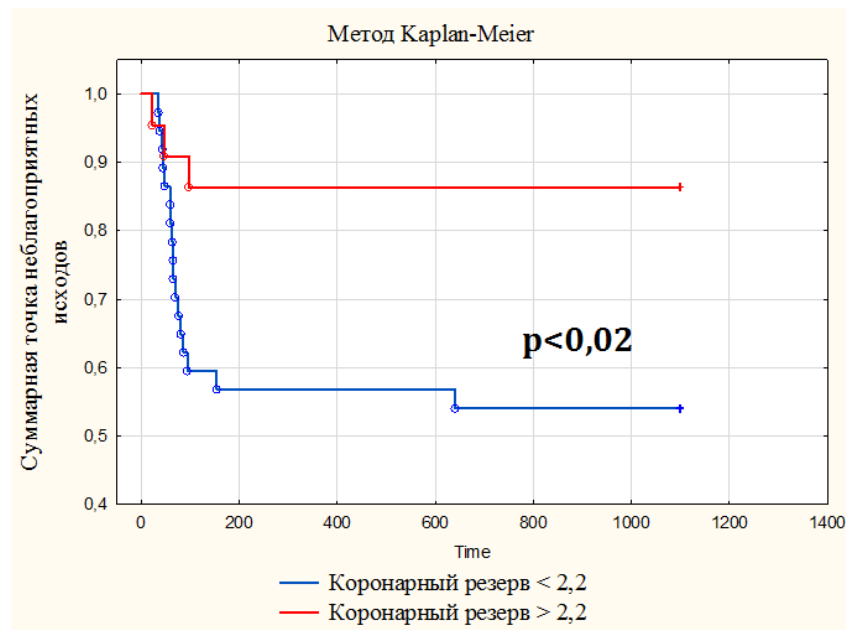
ПМЖВ – передняя межжелудочковая артерия.

В основной группе при анализе конечных точек наблюдалась статистически значимая отрицательная корреляция скоростных показателей кровотока в ПМЖВ с неблагоприятным прогнозом: величина коронарного резерва –  $r\approx-0,34$ ,  $p<0,01$ . Определялась положительная корреляция достижения наиболее тяжелых конечных точек со значением диастолической скорости до нагрузки –  $r\approx0,27$ ,  $p<0,02$ .

В подгруппе пациентов, ранее перенесших АКШ, определялась отрицательная корреляция неблагоприятных исходов со значением разности скоростей на пике и до нагрузки –  $r\approx-0,43$ ,  $p<0,04$ ; а также с величиной коронарного резерва –  $r\approx-0,54$ ,  $p<0,007$ .

В подгруппе пациентов, ранее перенесших процедуры стентирования, определялась положительная значимая корреляция достижения наиболее тяжелых конечных точек со значением диастолической скорости до нагрузки –  $r\approx0,37$ ,  $p<0,02$ , а также отрицательная корреляция наиболее тяжелых конечных точек с величиной коронарного резерва –  $r\approx-0,37$ ,  $p<0,03$ .

Общая группа пациентов была разделена на две подгруппы в зависимости от вычисленного коронарного резерва с пороговым значением – 2,2. Эти подгруппы значительно отличались по суммарной точке неблагоприятных исходов - см. рис. 4.



**Рис. 4.** Кривые выживаемости Каплана-Майера у пациентов с нормальным и сниженным коронарным резервом в ПМЖВ.

Пороговое значение скорости кровотока в ПМЖВ до нагрузки, ассоциированное с наиболее тяжелыми сердечно-сосудистыми событиями у пациентов после интервенционных вмешательств, было 58 см/с.

#### **Обсуждение.**

В предыдущих исследованиях была доказана диагностическая и прогностическая ценность неинвазивной оценки кровотока в ПМЖВ во время тестов с фармакологическими агентами у пациентов с ИБС. Технические возможности современных эхокардиографических машин, широкое внедрение в практику горизонтальных велоэргометров и обучение врачей методике «выведения» коронарных артерий, позволяют не только визуализировать различные участки артерий сердца, но также применять анализ параметров коронарного кровотока для прогностических целей. В данной работе впервые была выявлена корреляция развития неблагоприятных исходов с параметрами кровотока в ПМЖВ у группы пациентов с ранее перенесенными вмешательствами на коронарных артериях. Это было показано, как для общей группы пациентов, так и для подгрупп с разными видами вмешательств в анамнезе (АКШ и стентирования).

Анализ коронарного кровотока проводился только в ПМЖВ, однако, учитывая наибольшую площадь кровоснабжения сердца этой артерией, становится понятным связь изменения кровотока в ней с дальнейшим прогнозом пациентов.

Пороговая величина неинвазивно измеренного коронарного резерва была 2,2, что близко по значению, полученному другими авторами для коронарного резерва при фармакологических пробах [1, 4-13].

Обращает на себя внимание также положительная корреляция скорости кровотока в ПМЖВ в покое (до нагрузки) с неблагоприятным прогнозом, что объясняется ускорением кровотока в покое при измерении контрольным объемом в месте сужения артерии.

#### **Ограничения.**

Настоящая работа является одноцентровой, требуются дальнейшие крупные многоцентровые исследования для формирования клинических рекомендаций. Анализ взаимосвязи нарушений сократимости с прогностическими данными не входил в задачи данного исследования, в связи с неоднократным освещением этой темы в научной литературе.

#### **Выводы**

1. Параметры коронарного кровотока, полученные Допплерографическим методом, коррелируют с прогностическими данными в трехлетний период после проведенного теста у пациентов, ранее перенесших операции реваскуляризации миокарда.

2. Коронарный резерв в передней межжелудочковой артерии, меньший 2,2 ассоциирован с высоким риском – до 39% дальнейших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.
3. Скорость кровотока в ПМЖВ до нагрузки более 58 см/снесет риск наиболее тяжелых сердечно-сосудистых событий в ближайшие 3 года (смерть, инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование) у пациентов с проведенными ранее интервенционными вмешательствами на коронарных артериях.

#### Литература:

1. Бощенко А.А. Коронарный резерв в диагностике гемодинамически значимых стенозов магистральных коронарных артерий: трансторакальное ультразвуковое исследование / А.А. Бощенко, А.В. Врублевский // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010.–№4.–С.104-106.
2. 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. – С. 1883-1892.
3. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart 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. – С. 44-164.
4. Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria / L. Cortigiani [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50 (14). – С. 1354-1361.
5. Assessment of coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography before and after coronary artery bypass grafting / T. Fukui [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 107(9). – С. 1324-1328.
6. Assessment of internal mammary artery and saphenous vein graft patency and flow reserve using transthoracic Doppler echocardiography / F. Chirillo [et al.] // Heart. – 2001.– Vol. 86(4). – С. 424-431.
7. 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). – С.364-373.
8. Prognostic role of aortic atherosclerosis and coronary flow reserve in patients with suspected coronary artery disease/ A. Nemes [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2008.–Vol.131(1). – С. 45-50.
9. 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). – С.653-660.
10. 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(1). – С.127-132.
11. 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. – С. 415-437.
12. 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. 29(1). – С.79-88.
13. Usefulness of dipyridamole stress echocardiography for predicting graft patency after coronary artery bypass grafting / F. Chirillo [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol.93(1). – С.24-30.