



# Неспецифические кардиальные морфофункциональные синдромы при ишемической болезни сердца

Кузнецов В. А., Ярославская Е. И.\*

Тюменский кардиологический научный центр — филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия.

## Авторы:

**Кузнецов Вадим Анатольевич**, профессор, д.м.н., заведующий научным отделом инструментальных методов исследования, директор Тюменского кардиологического научного центра, Тюмень, Россия;

**Ярославская Елена Ильинична**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, врач отделения ультразвуковых методов исследования и функциональной диагностики Тюменского кардиологического научного центра, Тюмень, Россия.

## Резюме

### Цель

*На основании анализа данных серии крупных сравнительных поперечных срезовых исследований сформулировать концепцию и классификацию неспецифических кардиальных морфофункциональных синдромов при ишемической болезни сердца.*

### Материал и методы

*Данные «Регистра проведенных операций коронарной ангиографии» – электронной базы данных, включавшей результаты клинико-инструментального обследования 20 тыс. 402 последовательных пациентов.*

### Результаты

*Выявленные при эхокардиографии дилатация желудочков сердца у больных без инфаркта миокарда, ишемическая митральная регургитация и асимметричная гипертрофия левого желудочка у больных хронической ишемической болезнью сердца характеризуют особые формы ремоделирования сердца.*

### Заключение

*Перечисленные кардиальные морфофункциональные синдромы зачастую обусловлены смешанной патологией, и не всегда напрямую связаны с фактором коронарного стенозирования, что дает основания предложить называть их неспецифическими.*

**Ключевые слова**

*Ишемическая болезнь сердца, эхокардиография, неспецифические кардиальные морфофункциональные синдромы.*

**Nonspecific cardiac morphofunctional syndromes in patients with coronary artery disease**

Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

**Authors:**

**Vadim A. Kuznetsov**, M.D., Ph.D., professor, head of the scientific department of instrumental diagnostic techniques, director, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia;

**Elena I. Yaroslavskaya**, M.D., Ph.D., doctor of ultrasound and functional diagnostics department, senior researcher of the laboratory of instrumental diagnostics, scientific department of instrumental diagnostic techniques, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

**Summary****Objective**

*To state the concept and classification of nonspecific cardiac morphofunctional syndromes in patients with coronary artery disease (CAD) using the analysis of major comparative cross-sectional studies' results.*

**Material and methods**

*Data of "Register of coronary angiography procedures" – electronic database including results of of 20.402 consecutive patients' clinical profiles.*

**Results**

*Heart ventricles dilatation in CAD patients without myocardial infarction, functional mitral regurgitation and asymmetric left ventricular hypertrophy in stable CAD patients revealed by echocardiography characterize particular types of cardiac remodeling.*

**Conclusion**

*These cardiac morphofunctional syndromes are often conditioned by mixed pathology and they are not always directly related to obstructive coronary atherosclerosis. We suggest calling these changes nonspecific cardiac morphofunctional syndromes.*

**Key words**

*Coronary artery disease, echocardiography, nonspecific cardiac morphofunctional syndromes*

**Сокращения:**

ДИ — доверительный интервал  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИМ — инфаркт миокарда  
ЛЖ — левый желудочек  
МР — митральная регургитация  
ОШ — отношение шансов  
ПЖ — правый желудочек

ПИКС — постинфарктный кардиосклероз  
ФК — функциональный класс  
ЭхоКГ — эхокардиография  
НУНА — New-York Heart Association (классификация недостаточности кровообращения Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов)

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает занимать лидирующее место среди причин смертности населения как в развитых странах мира, так и в Западносибирском регионе [1]. В связи с этим одной из важнейших задач современной кардиологии является своевременное выявление и лечение заболевания. Диагностику ИБС сегодня нельзя представить без эхокардиографии (ЭхоКГ). Традиционно метод используется для выявления как явной, так и скрытой коронарной недостаточности, инфаркта миокарда (ИМ) и его осложнений — аневризмы и тромбоза левого желудочка (ЛЖ), отрыва хорд митрального клапана, разрыва стенки ЛЖ, тампонады сердца, ишемической кардиомиопатии. Коронарный атеросклероз, однако, связан с целым рядом не столь очевидных (иначе говоря, неспецифических) синдромов, значение которых до конца не изучено.

Прогноз и выживаемость больных ИБС во многом определяется выраженностью ремоделирования миокарда. Постинфарктное ремоделирование изучается достаточно активно, о ремоделировании же миокарда у больных ИБС без анамнестического ИМ известно гораздо меньше. Компенсаторное ремоделирование миокарда, в т. ч. со снижением его сократимости, может быть вызвано не только постинфарктными изменениями, но и хронической гипоперфузией его сегментов [2]. В связи с этим актуальным является поиск факторов, способствующих ремоделированию сердца у больных ИБС в отсутствие ИМ, выявление его связей с локализацией и распространенностью поражения коронарного русла, типом коронарного кровообращения.

Такой разновидности ремоделирования миокарда как компенсаторная его гипертрофия посвящено значительное количество публикаций [3–5]. Что касается асимметричной гипертрофии ЛЖ, она изучена недостаточно; ее распространенность и клиническое значение не определены.

Ремоделирование ЛЖ (региональное или глобальное) является причиной развития митральной регургитации (МР) при ИБС. Поскольку это фактор, утяжеляющий прогноз больных, актуальным является выявление связей между ишемической МР и локализацией коронарного стенозирования.

Цель — проанализировав клинико-морфофункциональные параметры больных ИБС как с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), так и без ИМ, установить факторы, связанные с дилатацией желудочков сердца, асимметричной гипертрофией

ЛЖ, ишемической МР, и сформулировать концепцию и классификацию неспецифических кардиальных морфофункциональных синдромов при ИБС.

## Материал и методы

Использованы данные «Регистра проведенных операций коронарной ангиографии» — электронной базы данных с результатами полного комплексного клинико-инструментального обследования всех последовательно включенных пациентов, прошедших в Тюменском кардиологическом научном центре коронарную ангиографию с 1991 г [6]. На момент завершающего этапа исследования (июль 2015 г) Регистр содержал данные 20 402 пациентов. Отбор пациентов проводили в соответствии с конкретной задачей каждого раздела, что предусматривало свои критерии включения на каждом этапе. Все пациенты дали письменное информированное согласие об использовании данных их обследования в научных целях, протоколы исследования одобрены этическим комитетом. Оценивали демографические, ростовесовые характеристики с расчетом площади поверхности и индекса массы тела, факторы риска коронарного атеросклероза — курение, артериальная гипертония, сахарный диабет, дислипидемия, семейный анамнез; функцию щитовидной железы, наличие ИМ, в т. ч. анамнестического, давность ИБС, ИМ и сопутствующих заболеваний, функциональный класс (ФК) стенокардии напряжения по классификации Канадской ассоциации кардиологов, степень недостаточности кровообращения по классификации NYHA (New-York Heart Association). Всем пациентам выполняли ЭхоКГ в стандартных режимах и позициях с использованием ультразвуковых сканеров фирм Imagepoint NX, Agilente Technologies — Phillips; Vivid 3, 4, 7, 9 Systems, Vingmed-General Electric — Horten мультислотными датчиками 2,5–5,0 МГц. Селективная коронарная ангиография выполнена всем обследованным по методу Judkins (1967 г.) с использованием ангиографических комплексов «Diagnost ARC A», «Poly Diagnost C», «Integris Allura» — Phillips. Для статистического анализа результатов использовали программные средства STATISTICA (StatSoft, версии 6,1–8,0) и SPSS 17.0. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для определения статистической значимости различий при сравнении групп в зависимости от вида распределения признака применяли t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При сравнении двух

относительных частот внутри одной группы или в двух несвязанных группах применялся «вероятностный» калькулятор программы «Statistica». При сравнении дискретных переменных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона и двусторонний критерий Фишера. Для исследования зависимостей между переменными использовали коэффициент корреляции Пирсона (параметрический) и коэффициент корреляции Спирмена (непараметрический). Для всех видов анализа различия считались статистически достоверным при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для оценки роли параметров в формировании признака применяли логистическую регрессию с оценкой относительного риска и 95% доверительного интервала (ДИ).

## Результаты и обсуждение

Анализ серии сравнительных одномоментных исследований позволил сформулировать концепцию кардиальных морфофункциональных синдромов при ИБС, в соответствии с которой специфическими предлагается считать синдромы, которые традиционно оцениваются при ИБС, имеют общепризнанное диагностическое значение и характеризуют традиционные формы ремоделирования миокарда, имеющие прямую связь с локализацией и распространенностью коронарных поражений. Синдромы, характеризующие особые, атипичные формы ремоделирования сердца при ИБС, зачастую вызванные смешанной патологией и не всегда напрямую связанные с фактором коронарного стенозирования, предлагается называть неспецифическими.

### *Выявление факторов, связанных с дилатацией ЛЖ у больных ИБС без ИМ*

Из Регистра были отобраны 2443 больных ИБС без ИМ, из них 50 с дилатацией ЛЖ (конечно-диастолический его диаметр  $> 60$  мм) и 1992 без дилатации ЛЖ. Пациентов с промежуточными значениями диаметра ЛЖ в исследование не включали для более четкого разделения групп. Дилатацию ЛЖ выявили у 2,5% больных. Пациенты с дилатированным ЛЖ отличались от пациентов с нормальными размерами ЛЖ сниженной фракцией выброса ЛЖ —  $41,9 \pm 10,3\%$  vs  $60,7 \pm 4,9\%$  ( $p = 0,001$ ), у них чаще выявляли нарушение функции ЛЖ —  $77,8\%$  vs  $2,2\%$  ( $p < 0,001$ ) и высокий (III) класс сердечной недостаточности —  $34,1$  vs  $20,5\%$  ( $p < 0,001$ ), при этом высокий функциональный класс (ФК) стенокардии напряжения и многососудистые коронар-

ные поражения у них встречались реже —  $39,5\%$  vs  $55,8\%$  ( $p = 0,033$ );  $24,5\%$  vs  $37,7\%$  ( $p = 0,050$ ), соответственно. Мультивариантный анализ показал, что риск дилатации ЛЖ у больных ИБС без ИМ снижался с каждой пораженной артерией на 57% [7]. Следовательно, коронарное стенозирование не было ведущим фактором патогенеза дилатации ЛЖ у этого контингента больных, что дает нам основания расценивать данный морфофункциональный синдром как неспецифический.

### *Выявление факторов, ассоциированных с дилатацией правого желудочка (ПЖ)*

Из Регистра были отобраны 1362 пациента с Q-образующим ИМ в анамнезе: 99 с дилатацией ПЖ и 1263 пациента без нее; 1209 больных ИБС без ИМ, в т.ч. анамнестического, 75 с дилатацией ПЖ и 1134 без нее. Нормальным считался поперечный диастолический размер ПЖ  $\leq 26$  мм в парастернальной позиции [8]. Для более четкого разделения групп в число пациентов с увеличенным ПЖ включали больных с его размером  $\geq 30$  мм. Пациентов с незначительно расширенным ПЖ ( $> 26$  и  $< 30$  мм) в исследование не включали. Частота дилатации ПЖ у больных ИБС с ПИКС составила 7,3%, у больных ИБС без ИМ — 6,2%. И у тех, и у других дилатация ПЖ не была связана с локализацией и распространенностью коронарных поражений, но с параметрами, большинство из которых характеризовало морфофункциональное состояние ЛЖ [9, 10]. Отсутствие связей дилатации ПЖ с поражениями коронарного русла и ее отрицательная связь с тяжестью стенокардии напряжения свидетельствует о возможности неишемического происхождения дилатации этой камеры у больных ИБС без ИМ, что позволяет отнести и этот морфофункциональный синдром к неспецифическим.

### *Определение факторов, связанных с асимметричной гипертрофией ЛЖ*

Из Регистра были отобраны 2469 пациентов с хронической ИБС и гипертрофией ЛЖ (с индексом массы миокарда для мужчин  $> 115$  г/м<sup>2</sup>, для женщин  $> 95$  г/м<sup>2</sup>), из них 297 с асимметричной гипертрофией ЛЖ и 2172 с симметричной. Критерием асимметричности считали отношение толщины межжелудочковой перегородки к толщине задней стенки ЛЖ  $\geq 1,3$ . Оказалось, что асимметричная гипертрофия ЛЖ выявлялась у 5,8% больных хронической ИБС. Она была связана с ЭхоКГ признаками ПИКС (отношение шансов [ОШ]=2,29; 95% ДИ 1,64–3,20, систолической

дисфункцией ЛЖ (ОШ=2,26; 95% ДИ 1,54–3,30), нарушениями сердечного ритма (ОШ=1,43; 95% ДИ 1,01–2,00), большими конечно-диастолическими размерами ЛЖ (ОШ=0,88; 95% ДИ 0,84–0,91) и ПЖ сердца (ОШ=1,08; 95% ДИ 1,03–1,13), большими размерами корня аорты (ОШ=1,07; 95% ДИ 1,02–1,11) и массы миокарда ЛЖ (ОШ=1,01; 95% ДИ 1,009–1,014). Следовательно, асимметричная гипертрофия ЛЖ связана с более выраженными клиническими проявлениями ИБС, что позволило отнести данный кардиальный синдром к неспецифическим. Независимая связь со стенозом правой коронарной артерии (ОШ=1,08; 95% ДИ 1,02–2,15) говорит о возможном положительном эффекте реваскуляризации миокарда у таких больных [11].

### **Определения факторов, связанных со значимой функциональной МР**

Были отобраны 1570 больных ИБС с ПИКС — 403 с МР  $\geq 2$  степени и 1167 без МР; среди них 765 мужчин — 139 с МР  $\geq 2$  степени и 626 без МР и 137 женщин — 53 с МР  $\geq 2$  степени и 84 без МР. Также были отобраны 1238 больных ИБС без ИМ — 76 с МР  $\geq 2$  степени и 1162 без МР; среди них 1067 мужчин — 66 с МР  $\geq 2$  степени и 1001 без МР и 203 женщины — 20 с МР  $\geq 2$  степени и 183 без МР. Поскольку степень выраженности МР напрямую связана с прогнозом больного ИБС, в исследование включали больных с гемодинамически значимой МР ( $\geq 2$  степени с эффективной площадью регургитационного отверстия  $\geq 0,2$  см<sup>2</sup> и регургитирующим объемом  $\geq 30$  мл) [12]. Не включали больных с пороками сердца, с нерезко выраженной МР, т.к. она зачастую считается физиологической, а также больных с острыми формами ИБС, поскольку в этих случаях МР чаще имеет обратимый характер, особенно после успешной реперфузии [13].

Выделяют два механизма формирования МР при ИБС: первый связан с глобальным патологическим ремоделированием ЛЖ (дилатацией ЛЖ с расширением фиброзного кольца митрального клапана), второй — с региональным поражением миокарда и смещением одной из папиллярных мышц. В обоих случаях причиной является недосмыкание створок клапана. Для мужчин с ПИКС оказался характерен механизм формирования МР, связанный с региональным поражением миокарда, вызванным преимущественно поражением правой коронарной артерии (ОШ 2,14; 95% ДИ 1,18–3,87), а для женщин — с глобальным ремоделированием миокарда — дилатацией ЛЖ (ОШ 1,64; 95% ДИ

1,24–2,17) и ФК сердечной недостаточности (ОШ 4,26; 95% ДИ 1,40–12,88) [14].

У больных ИБС без ИМ и ПИКС вне зависимости от пола МР была связана с нарушениями сердечного ритма и проводимости, большим индексом размера левого предсердия и более низкой фракцией выброса ЛЖ [15, 16]. Отсутствие ее связей с параметрами коронарной ангиографии указало на низкую значимость фактора коронарного стенозирования в формировании МР у этих пациентов. Вышеперечисленные особенности МР у больных ИБС позволяют рассматривать этот морфофункциональный синдром как неспецифический.

### **Заключение**

Одним из основных выводов изучения ремоделирования сердца у больных ИБС без ИМ является возможность влияния неишемического фактора на развитие дилатации желудочков и ишемической МР. Необходимо учитывать возможность такого влияния и своевременно выявлять сопутствующий ишемии этиологический фактор, при необходимости корректируя лечебную тактику.

Вышеизложенные результаты позволили разработать классификацию специфических и неспецифических кардиальных морфофункциональных синдромов, сопутствующих ИБС (таблица 1).

Таблица 1

**Кардиальные морфофункциональные синдромы при ИБС**

Специфические	Неспецифические
I. Маркеры ишемического каскада: 1) диастолическая дисфункция ЛЖ 2) систолическая дисфункция ЛЖ: - региональная (виды асинергии – гипокинез, акинез, дискинез) - глобальная II. ИМ и его осложнения: - отрыв папиллярной мышцы или сухожильных хорд - перикардит - аневризма ЛЖ - тромбоз ЛЖ - разрыв свободной стенки миокарда с образованием псевдоаневризмы или с тампонадой сердца - разрыв межжелудочковой перегородки	I. Дилатация ЛЖ в отсутствие ИМ II. Дилатация ПЖ у больных с ИМ и без III. Асимметричная гипертрофия ЛЖ IV. Ишемическая МР

*Благодарности:* авторы выражают признательность коллективу Тюменского кардиологического научного центра за участие в формировании электронной базы данных «Регистра проведенных операций коронарной ангиографии».

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Список литературы

1. Efimova EV, Konobeevskaja IN, Boroda AM, Karpov RS. Gender aspects of cardiovascular mortality and population of typical city of Western Siberia. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2016;31(3):80-6. Russian [Ефимова Е.В., Конобеевская И.Н., Борода А.М., Карпов Р.С. Гендерные аспекты сердечно-сосудистой смертности и численности населения типичного города Западной Сибири. *Сибирский медицинский журнал*. 2016;31(3):80-6].
2. Bogaert J, Gheysens O, Dymarkowski S, Goetschalckx K. Comprehensive evaluation of hibernating myocardium: use of noninvasive imaging. *J Thorac Imaging*. 2014;29(3):134-46.
3. Stanton T, Dunn FG. Hypertension, Left Ventricular Hypertrophy, and Myocardial Ischemia. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):29-41.
4. Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;97:245-62.
5. Cramariuc D, Gerdts E. Epidemiology of left ventricular hypertrophy in hypertension: implications for the clinic. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(8):915-26.
6. Kuznetsov VA, Zyrjanov IP, Kolunin GV, et al. Certificate of State registration database № 2010620076, registered in Register of database at 1 of February 2010. Russian [Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Колунин Г.В. и др. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620076, зарегистрировано в Реестре базы данных 1 февраля 2010 года].
7. Yaroslavskaya EI, Kuznetsov VA, Pushkarev GS, et al. Factors associated with left ventricular dilatation in patients with coronary artery disease. *Serdechnaja nedostatochnost'*. 2012;4(13):195-9. Russian [Ярославская Е.И., Кузнецов В.А., Пушкарев Г.С. с соавт. Факторы, ассоциированные с дилатацией левого желудочка у больных ИБС. *Сердечная недостаточность*. 2012;4(13):195-9].
8. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
9. Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Pushkarev GS, Gorbatenko EA. Factors associated with right ventricular dilatation in coronary artery disease patients with Q-wave myocardial infarction. *Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija*. 2014;1:37-41. Russian [Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Пушкарев Г.С., Горбатенко Е.А. Факторы, ассоциированные с дилатацией правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с перенесенным крупноочаговым инфарктом миокарда. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014;1:37-41].
10. Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Pushkarev GS, et al. Right ventricular dilatation in coronary artery disease patients without myocardial infarction (by "Register of performed coronary angiography"). *Terapevticheskiy arhiv*. 2015;9:34-8. Russian [Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Пушкарев Г.С. и др. Дилатация правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда (по данным «Регистра проведенных операций коронарной ангиографии»). *Терапевтический архив*. 2015;9:34-8].
11. Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Pushkarev GS, et al. Asymmetric septal hypertrophy in patients with coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(8):698-702.
12. Galiuto L, Badano L, Fox K, et al. The EAE textbook of echocardiography. *European Society of Cardiology 2011*; p.477.
13. Pierard LA, Carabello BA. Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *Eur Heart J*. 2010;31(24):996-3005.
14. Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Zyrjanov IP, et al. Chronic mitral regurgitation in postmyocardial infarction patients: gender differences. *Kardiologija*. 2015;2:60-4. Russian [Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Зырянов И.П. и др. Хроническая митральная регургитация у больных с постинфарктным кардиосклерозом: гендерные различия. *Кардиология*. 2015;2:60-4].
15. Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, et al. Factors associated with mitral regurgitation in coronary artery disease women without myocardial infarction. *Serdce*. 2013;6:360-4. Russian [Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Криночкин Д.В. и др. Факторы, ассоциированные с митральной регургитацией у женщин с ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда. *Сердце*. 2013;6:360-4].
16. Yaroslavskaya EI, Kuznetsov VA, Krinochkin DV, et al. Factors associated with mitral regurgitation in coronary artery disease men without myocardial infarction. *Kardiologija*. 2013;11:4-8. Russian [Ярославская Е.И., Кузнецов В.А., Криночкин Д.В. и др. Факторы, ассоциированные с митральной регургитацией у мужчин с ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2013;11:4-8].