



axonal injury in swine // J. Neurotrauma. — 2011. — Vol. 28, N. 9. — P. 1747–1755.

7. Cullen D.K., Harris J.P., Browne K.D. et al. A porcine model of traumatic brain injury via head rotational acceleration // Methods Mol. Biol. — 2016. — Vol. 1462. — P. 289–324.

8. Grimmel A.-C., Eitzen S., Balakhadze I. et al. Closed traumatic brain injury model in sheep mimicking high-velocity, closed head trauma in humans // Cent. Eur. Neurosurg. — 2011. — Vol. 72, N 3. — P. 120–126.

9. Maas A.I.R., Stocchetti N., Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults // Lancet Neurol. — 2008. — Vol. 7, N 8. — P. 728–741.

10. Okie S. Traumatic brain injury in the war

zone // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 19, N 352. — P. 2043–2047.

11. Rosenfeld J.V., Maas A.I., Bragge P. et al. Early management of severe traumatic brain injury // Lancet. — 2012. — Vol. 22, N 380. — P. 1088–1098.

12. Sillesen M., Johansson P.I., Rasmussen L.S. et al. Platelet activation and dysfunction in a large-animal model of traumatic brain injury and hemorrhage // J. Trauma Acute Care Surg. — 2013. — Vol. 74, N 5. — P. 1252–1259.

13. Xydakis M.S., Fravell M.D., Nasser K.E., Casler J.D. Analysis of battlefield head and neck injuries in Iraq and Afghanistan // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2005. — Vol. 133, N 4. — P. 497–504.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК [616.12-009.72+616.132.2]-085

Оптимизация лечебно-диагностических подходов при синдроме стенокардии и необструктивных поражениях коронарных артерий

КРЮКОВ Е.В., заслуженный врач РФ, член-корреспондент РАН, профессор, генерал-майор медицинской службы

ПОТЕХИН Н.П., заслуженный врач РФ, профессор, полковник медицинской службы в отставке

ФУРСОВ А.Н., заслуженный врач РФ, профессор, полковник медицинской службы в отставке (fursovan@mail.ru)

ЧЕРНОВ С.А., заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, полковник медицинской службы в отставке

ГАЙДУКОВ А.В.

БАЛАНЮК Э.А.

ПЕСТОВСКАЯ О.Р., кандидат медицинских наук

ЗАХАРОВА Е.Г., кандидат медицинских наук (elenazacharova@mail.ru)

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Москва

Проведено обследование 210 пациентов с ишемической болезнью сердца и стенокардией. У 90 больных (42,9%) имели место гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий ($\geq 70\%$) — 1-я группа исследования. У 120 (57,1%) пациентов либо выявлены гемодинамически незначимые стенозы ($< 70\%$), либо коронарные артерии оставались интактными (2-я группа исследования). Анализ пациентов 2-й группы выявил ее неоднородность: у 72 — стенозы венечных артерий сердца не превышали 70% (1-я подгруппа), а у 48 — коронарные артерии оставались интактными (микроваскулярный тип стенокардии, 2-я подгруппа). Оценка предстеновой вероятности поражения коронарного русла у больных стенокардией может быть уточнена с помощью прогностического уравнения, разработанного на основе метода математического моделирования, что позволяет до проведения ангиографии предполагать отсутствие изменений в коронарном русле с вероятностью более 80%. У пациентов с атипичной стенокардией и высокой предстеновой вероятностью стеноза коронарных артерий или с типичной стенокардией, но низкой вероятностью коронарного атеросклероза обследование целесообразно дополнять специальными функциональными методиками, в частности, ВЭМ-тестом с оценкой индекса Дюка, стресс-ЭхоКГ. В ряде случаев прямой ангиографии может предшествовать мультиспиральная компьютерная томография. У пациентов с прогнозируемой стенокардией, ассоциированной с интактными артериями, целесообразно осуществлять неинвазивную оценку вазодилатационной функции эндотелия плечевой артерии, позволяющую косвенно подтвердить микроваскулярный генез стенокардии.

К л ю ч е в ы е с л о в а: необструктивные поражения коронарных артерий, микроваскулярная стенокардия, прогнозирование коронарного атеросклероза.



Kryukov E.V., Potekhin N.P., Fursov A.N., Chernov S.A., Gaidukov A.V., Balanyuk E.A., Pestovskaya O.R., Zakharova E.G. – Optimization of therapeutic and diagnostic approaches with angina pectoris and non-obstructive lesions of the coronary arteries. 210 patients with ischemic heart disease and angina were examined. 90 patients (42.9%) had hemodynamically significant stenoses of the coronary arteries ($\geq 70\%$) – the first study group. In 120 (57.1%) patients, either hemodynamically insignificant stenoses ($< 70\%$) or coronary arteries remained intact (group 2 of the study). Analysis of patients of the 2nd group revealed its heterogeneity: in 72 – stenoses of coronary arteries of the heart did not exceed 70% (1st subgroup), and in 48 – coronary arteries remained intact (microvascular type of angina pectoris, 2nd subgroup). Evaluation of pretest probability of coronary artery lesion in patients with angina pectoris can be refined using a prognostic equation developed on the basis of mathematical modeling, which allows before angiography to assume no changes in the coronary bed with a probability of more than 80%. In patients with atypical angina and a high pretest probability of coronary artery stenosis or with typical angina, but with a low probability of coronary atherosclerosis, it is advisable to supplement the examination with special functional techniques, in particular, a VEM test with an evaluation of the Duke index, stress EchoCG. In a number of cases, direct angiography may be preceded by multispiral computed tomography. In patients with predictable angina associated with intact arteries, it is advisable to carry out a non-invasive assessment of the vasodilatation function of the brachial endothelium, which allows indirect confirmation of the microvascular origin of angina pectoris.

К е у в о р д с: the non-obstructive lesions of the coronary arteries, microvascular angina, the prediction of coronary atherosclerosis.

Внедрение в повседневную клиническую практику метода коронарной ангиографии (КАГ) позволило, с одной стороны, верифицировать субстрат ишемической болезни сердца (ИБС) в виде obstructивного поражения эпикардиальных артерий сердца, а с другой – выявило возможность отсутствия стеногического поражения венечных артерий у больных с клиническими проявлениями «грудной жабы». Данное обстоятельство позволяет предполагать, что в генезе синдрома стенокардии наряду со структурными изменениями артериального русла существуют и другие (альтернативные) механизмы, в частности функциональные изменения коронарной микроциркуляции [3, 6].

В кардиологическом сообществе стали говорить, что коронарное кровообращение должно изучаться с функциональной точки зрения, причем коронарные сосуды должны рассматриваться как «динамические каналы», а не структурно «жесткие трубы» [6]. Появились такие понятия, как эпикардиальный спазм коронарной артерии (стенокардия Принцметалла) и коронарная микрососудистая дисфункция. К последней относили типичный синдром стенокардии напряжения, аномальный стресс-тест при неизменных венечных артериях сердца и отсутствии признаков коронарного спазма (т. н. кардиальный синдром X).

Дальнейшее исследование феномена коронарной микрососудистой дис-

функции позволило с учетом изучения нарушения коронарного кровотока в ответ на введение различных препаратов, в частности дипиридамола, ввести такое понятие, как микрососудистая стенокардия, а спровоцированная ацетилхолином боль в грудной клетке и ишемические изменения на ЭКГ при отсутствии индуцированного спазма коронарной артерии привело к появлению такого понятия, как микрососудистый спазм. Кроме этого, с учетом замедленного контрастирования эпикардиальной коронарной артерии, отражающего увеличение дистальной коронарной резистентности, определен такой феномен, как «явление замедленного коронарного кровотока» [6].

По мнению европейских экспертов, следует считать недопустимым исключение диагноза «ишемическая болезнь сердца» только на основании отсутствия изменений в коронарных артериях у лиц с болевым синдромом в грудной клетке [2]. Повседневная клиническая практика свидетельствует в пользу того, что все больные со стенокардией вне зависимости от наличия измененных или интактных коронарных артерий нуждаются в оптимизации медикаментозной терапии, направленной на профилактику коронарных событий и улучшение качества жизни (уменьшение симптоматики болезни). Все это и определило актуальность проведенного нами исследования.



Цель исследования

В интересах оптимизации лечебно-диагностических подходов к ведению больных с синдромом стенокардии изучить, основываясь на результатах коронарной ангиографии, особенности морфологии сосудистого русла сердца при данной патологии во взаимосвязи с клинико-лабораторными характеристиками больных; оценить возможность прогнозирования стенотического поражения венечного русла до ангиографии.

Материал и методы

В исследование включено 210 больных ИБС, находившихся на лечении в кардиологическом отделении госпиталя с января 2016 по июнь 2017 г., которым выполнялась КАГ. Средний возраст пациентов составил $63,5 \pm 4,8$ года. Всем больным выполнялись нагрузочные тесты, проводилось *эхокардиографическое* (ЭхоКГ) исследование и *мониторирование ЭКГ по Холтеру* (ХМЭКГ), определялся ряд биохимических показателей сыворотки крови. Кроме этого, оценивалась проводимая на догоспитальном этапе медикаментозная терапия. Симптомы стенокардии ранжировались по трем категориям: типичная стенокардия, атипичная стенокардия, неспецифическая боль в грудной клетке (кардиалгия); проводилась оценка *предтестовой вероятности* (ПТВ) стенотического поражения коронарного русла согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [1].

По степени стеноза венечных артерий сердца у 90 больных (42,9%) имели место гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий ($\geq 70\%$) — 1-я группа исследования. В отношении их планировались мероприятия по реваскуляризации миокарда. У 120 (57,1%) пациентов с синдромом стенокардии либо выявлены гемодинамически незначимые стенозы ($< 70\%$), либо коронарные артерии оставались интактными (2-я группа исследования).

В качестве статистических критериев достоверности различий использовали: параметрические (критерий хи-квадрат для качественных переменных и критерий Шеффе) и непараметрический

критерий Краскела—Уоллиса для количественных переменных, различия считали достоверными при $p \leq 0,05$ [4].

Результаты и обсуждение

Анализ пациентов 2-й группы выявил ее неоднородность. Так, из 120 больных у 72 стенозы венечных артерий сердца не превышали 70% (1-я подгруппа), а у 48 — коронарные артерии оставались интактными, что дает основание говорить о микроваскулярном типе стенокардии (2-я подгруппа). Разделение 2-й группы на две подгруппы было обусловлено необходимостью решения в последующем задач прогнозирования вероятности коронарного атеросклероза.

Сравнительный анализ подгрупп показал, что в гендерном отношении они не различались, в то же время возраст лиц с *микроваскулярной стенокардией* (МВС) был достоверно меньше, чем возраст пациентов 1-й подгруппы. Больные 2-й подгруппы чаще имели *артериальную гипертензию* (АГ). Напротив, сахарный диабет 2 типа, постинфарктный кардиосклероз, реконструктивные операции на коронарных артериях в анамнезе — *чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика* (ЧТКА) — в большей степени были свойственны больным 1-й группы ($p < 0,05$) (табл. 1).

Если типичная стенокардия регистрировалась у четвертой части больных 1-й подгруппы, то у пациентов с МВС в 70% случаев имели место кардиалгии. При этом общая ПТВ в подгруппах сравнения составила 56 и 34% соответственно, а при кардиалгиях у больных 2-й подгруппы не превышала 25% ($p < 0,05$) (табл. 1).

Средняя расчетная *скорость клубочковой фильтрации* (СКФ) в подгруппах сравнения практически не выходила за рамки референсных значений, вместе с тем она была достоверно ниже в 1-й подгруппе, что свидетельствует о взаимосвязи атеросклеротических изменений в коронарных артериях с развитием почечных дисфункций у этих больных и подтверждает наличие кардиоренального континуума (табл. 2).

Сравнительный анализ липидного профиля показал достоверное увеличе-



ние общего холестерина и его фракций у больных с МВС, показатели углеводного обмена существенно не различались. Мощность нагрузки по данным велоэргометрии (ВЭМ) и частоте сер-

дечных сокращений (ЧСС) на пике пробы оказалась достоверно выше у больных с МВС при достоверно меньшей депрессии сегмента ST в сравнении с показателями пациентов 1-й подгруппы.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в подгруппах сравнения

Признак, единица измерения	1-я подгруппа, n=72	2-я подгруппа, n=48
Возраст, лет	64,5±5,2	52,2±4,3*
Пол, м/ж	59/13	39/9
Артериальная гипертензия, абс./%	55/76,4	42/87,5*
Сахарный диабет 2-го типа, абс./%	21/29,2	4/8,3*
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс./%	39/54,2	5/10,4*
ЧТКА в анамнезе, абс./%	36/50	0
Стенокардия типичная, абс./%	18/25	4/8,3*
Стенокардия атипичная, абс./%	27/37,5	10/20,8*
Кардиалгии, абс.%	27/37,5	34/70,9*
ПТВ общая по подгруппе, %	56,1±8,6*	33,9±9,5*
ПТВ при типичной стенокардии, %	85,2±5,6	82,2±3,2
ПТВ при атипичной стенокардии, %	50,9±9,2	45,2±8,9
ПТВ при кардиалгиях, %	41,7±3,7	24,9±9,3*

Примечание. *Различия достоверны, p<0,05.

Таблица 2

Лабораторно-инструментальные показатели в подгруппах сравнения

Показатель, ед. измерения	1-я подгруппа, n=72	2-я подгруппа, n=48
СКФ, мл/мин	87,5±9,3	100,7±17,7*
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,6±1,1	5,1±0,7
Общий холестерин, ммоль/л	4,31±1,17	5,06±1,39*
Триглицериды, ммоль/л	1,84±0,93	2,49±0,16*
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	2,41±0,97	3,57±0,83*
Фракция выброса левого желудочка	58,7±3,4	66,4±2,9*
ВЭМ, Вт	91,9±16,5	123,9±16,5*
ВЭМ, ишемия, мм	0,89±0,5	0,59±0,3*
ВЭМ, ЧСС (макс)	105,2±8,3	134,8±9,3*
ХМЭКГ, ишемия, мм	0,37±0,1	0,86±0,1*

Примечание. *Различия достоверны, p<0,05.



Насосная функция миокарда была значимо выше в подгруппе больных с интактными артериями – 2-я подгруппа (табл. 2).

Анализ назначаемой на догоспитальном этапе медикаментозной терапии показал, что патогенетическую снижающую холестерин терапию больные с МВС практически не получали, немногим более половины из них принимали бета-адреноблокаторы и антиагреганты. Ингибиторы АПФ в этой группе использовались в 73% случаев, около четверти больных принимали антагонисты кальциевых каналов и пролонгированные нитраты (табл. 3).

В целях повышения диагностической значимости ПТВ стенотического поражения коронарных сосудов у больных с синдромом стенокардии, нами на основе методов математического моделирования предложено прогностическое уравнение, позволившее уточнить данный показатель:

$$G = -1,34x_1 + 0,056x_2 + 0,41x_3 + 0,53x_4 - 0,053x_5 - 0,013x_6 + 0,256x_7 + 0,034x_8 - 0,215x_9 + 0,008x_{10},$$

где x_1 – пол (муж. – 1, жен. – 2), x_2 – возраст (годы), x_3 – АГ (есть – 1, нет – 0), x_4 – ожирение (есть – 1, нет – 0), x_5 – ПТВ (%), x_6 – креатинин крови (мкмоль/л), x_7 – ВЭМ (величина депрессии ST в мм), x_8 – ВЭМ (мощность нагрузки в Вт), x_9 – ЭхоКГ (наличие зон нарушения локальной сократимости миокарда, есть – 1, нет – 0), x_{10} – ЭхоКГ (индекс массы миокарда в г/м²).

Если выполняется условие, что $G_{(x)} = \sum^{10} X_i W_i \geq 2,21$ ($G_{(x)}$ – сумма значений признаков, X_i – признак, W_i – вес признака), то тогда больной относится к 2-й группе (120 больных), а если данное условие не выполняется, то больной относится к 1-й группе (90 больных). В 1-й группе правильно классифицировано 68 (76%) больных, а 22 (24%) больных отнесены ко 2-й группе. Во 2-й группе правильно классифицирован 101 (84,2%) больной, а 19 (15,8%) – отнесены к 1-й группе. Суммарная прогностическая корректность классификации 81%.

По информативности (F-критерий Фишера) в порядке убывания признаки расположились следующим образом: ВЭМ (Вт) (60) > ПТВ (39) > АГ (29) > ожирение (23) > возраст (19) > пол (17) > креатинин (15) > ЭхоКГ (ГЛЖ) (13) > ЭхоКГ (зоны) (12) > ВЭМ (ST) (11).

Вероятность выявления интактных коронарных артерий, подтвержденная в дальнейшем КАГ, ассоциировалась с полом, возрастом, наличием АГ, избыточной массы тела, низкими значениями показателя ПТВ и креатинина сыворотки крови, высокой мощностью выполненной нагрузки по данным ВЭМ, увеличенной массой миокарда левого желудочка и отсутствием зон нарушения локальной сократимости миокарда по данным ЭхоКГ.

Использование мультиспиральной КТ-ангиографии у ряда больных с МВС позволяет дополнить наши знания о патологии венечных артерий сердца. Показательной в этом отношении является КТ-ангиография коронарных артерий

Таблица 3

Частота назначений лекарственных препаратов в подгруппах сравнения

Препарат	1-я подгруппа, n=72	2-я подгруппа, n=48
Ацетилсалициловая кислота, абс./%	66 /91,7	27 /56,3*
Статины, абс./%	57 /79,2	13 /27,1*
Бета-адреноблокаторы, абс./%	55 /76,4	27 /56,3*
Ингибиторы АПФ, абс./%	55 /76,4	35 /72,9
Антагонисты кальциевых каналов, абс./%	24 /33,3	11 /22,9
Нитраты, абс./%	21 /29,2	11/22,9

Примечание. *Различия достоверны, $p < 0,05$.

пациента Л., 43 лет, с микроваскулярной стенокардией, на которой хорошо визуализируется медиа-адвентициальное расположение «мягкой» липидной бляшки (рис. 1), которую, по данным традиционного коронарографического исследования, визуализировать не удалось (рис. 2).

Косвенное подтверждение функционального характера микроваскулярной дисфункции венечных артерий сердца можно получить по данным эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии с помощью пробы с реактивной гиперемией и применением ультразвука высокого разрешения [5].

Следует отметить, что наличие гемодинамически незначимых поражений коронарных артерий у больных со стенокардией предполагает использование у них соответствующей медикаментозной терапии, в то же время отсутствие у пациентов с МВС патологии в коронарных артериях (по данным КАГ) не исключает ее проведение.

ВЫВОДЫ

1. У больных со стенокардией существуют определенные несоответствия между клиническими проявлениями заболевания и степенью изменений коронарного русла, которые колеблются от клинически значимых стенозов (42,2%) до полностью интактных артерий (22,8%). Более чем у трети больных (34,3%) синдром стенокардии ассоциирован с клинически незначимыми стенозами.

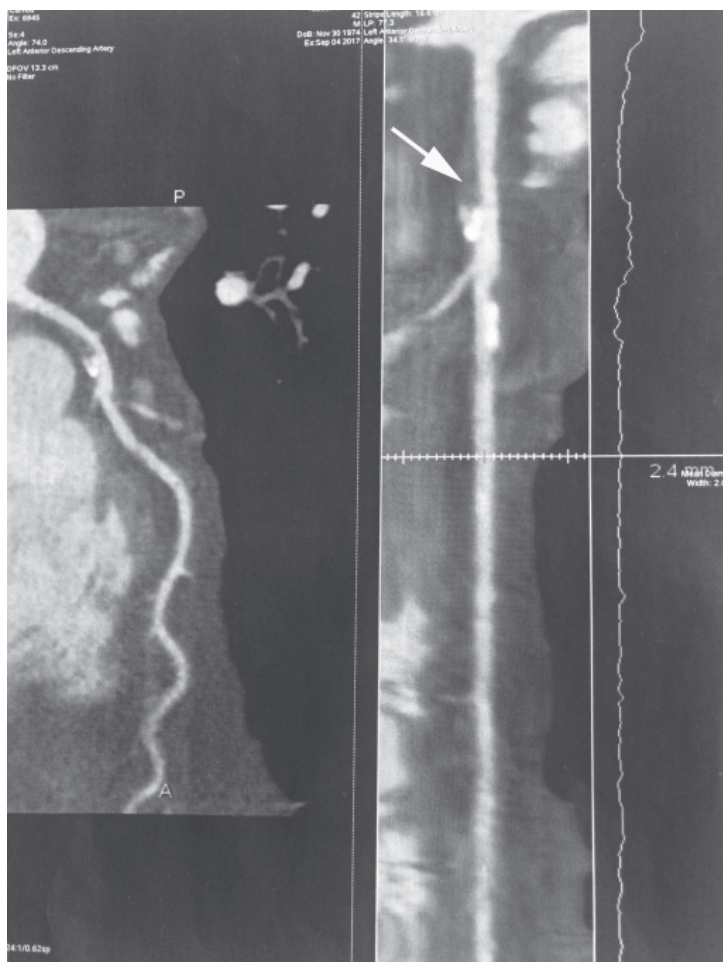


Рис. 1. КТ-ангиография больного Л. Мягкая липидная бляшка в диагональной ветви передней нисходящей коронарной артерии (указано стрелкой)

2. Оценка предтестовой вероятности поражения коронарного русла у больных стенокардией может быть дополнительно уточнена с помощью прогностического уравнения, разработанного на основе метода математического моделирования, что позволяет до проведения ангиографического исследования предполагать отсутствие изменений в коронарном русле с вероятностью более 80%.

3. У пациентов с прогнозируемой стенокардией, ассоциированной с интактными артериями, целесообразно осуществлять неинвазивную оценку вазодилатационной функции эндотелия плечевой артерии, позволяющую косвенно под-



твердить микроваскулярный генез стенокардии.

4. У пациентов с атипичной стенокардией и высокой вероятностью стеноза коронарных артерий или с типичной стенокардией, но низкой вероятностью коронарного атеросклероза, обследование целесообразно дополнять специальными функциональными методиками, в частности, ВЭМ-тестом с оценкой индекса Дюка, стресс-ЭхоКГ. При технической возможности рекомендуется проведение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца с ВЭМ-тестом с технецием или фармтестом (дипиридамолом, аденозином). В ряде случаев прямой ангиографии может предшествовать мульти-спиральная компьютерная томография.

5. Наличие синдрома стенокардии у больных с неизменными коронарными артериями подразумевает изменения коронарной микроциркуляции (микроваскулярная стенокардия), что необходимо учитывать при разработке лечебно-диагностических подходов.

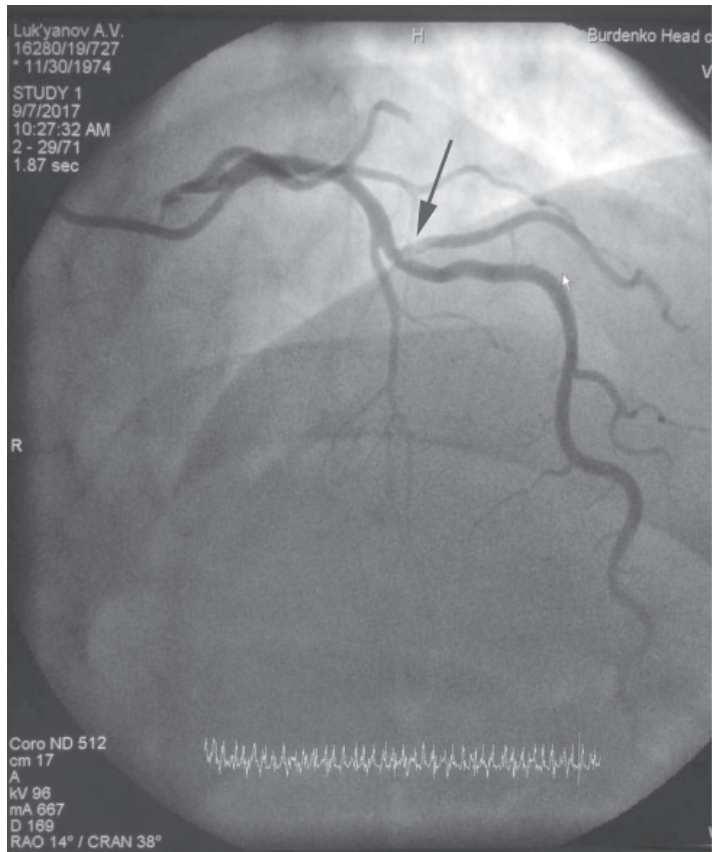


Рис. 2. Коронарография больного Л. Значимой патологии в области, отмеченной на рис. 1, не определяется (указано стрелкой)

6. Для пациентов с микроваскулярной стенокардией и интактными коронарными артериями характерно наличие общеизвестных факторов риска атеросклероза (артериальная гипертензия, ожирение, атерогенная дислипидемия), что требует проведения у них лечебно-профилактических мероприятий в полном объеме.

Литература

1. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца (ESC 2013) // Рос. кардиол. журн. – 2014. – № 7 (111). – С. 7–79.
2. *Соболева Г.Н., Карпов Ю.А.* Рекомендации Европейского общества кардиологии по стабильной ИБС 2013 г.: микроваскулярная стенокардия // Рос. мед. журн. – 2013. – № 27, С. 1294–1297.
3. *Сумин А.Н., Корок Е.В., Синьков М.А.* и др. Проблема малоизмененных коронарных артерий при плановой коронарной ангиографии // Кардиология. – 2017. – № 4. – С. 10–18.

4. *Халафян А.А.* Современные статистические методы медицинских исследований. – М.: ЛКИ, 2008. – 320 с.

5. *Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D.* et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation // Journal of the American College of Cardiology. – 1995. – N 26. – P. 1235–1241.

6. *Tavella R., Beltrame J.F.* Angina pectoris: how has the clinical presentation evolved? Is it still the same today as it was several years ago? // E-Journal of Cardiology Practice. – 2017. – Vol. 15, N 4. – P. 1–19.