Журавлева О. А., Рябова Т. Р., Врублевский А. В.,
Связова Н. Н., Марголис Н. Ю., Бощенко А. А.
Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Прогностическое значение стресс-эхокардиографии, выполненной по расширенному протоколу, при стабильной ишемической болезни сердца

Цель	Оценка роли клинических показателей и параметров стресс-ЭхоКГ, выполненной по расширенному протоколу, в качестве предикторов развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (ССКТ) при ИБС.
Материал и методы	В исследование включены 186 пациентов (60,2% мужчин, средний возраст 60,6±9,9 года) с установленным (n=73; 39,2%) и предполагаемым (60,8%) диагнозом ИБС. Выполнена стресс-ЭхоКГ с аденозинтрифосфатом (38,2%), чреспищеводной электрокардиостимуляцией (15,1%), добутамином (2,6%) и велоэргометрией на лежачем эргометре (44,1%). Протокол стресс-ЭхоКГ включал оценку нарушений локальной сократимости (НЛС), В-линий, сократительного резерва (СР) ЛЖ, коронарного резерва (КР), резерва частоты сердечных сокращений. Медиана периода наблюдения пациентов составила 13 [9; 20] мес. Комбинированная ССКТ включала смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, острый коронарный синдром и реваскуляризацию и рассчитывалась до первого из этих событий. Статистический анализ проведен с помощью пакетов программ Statistica 16.0, SPSS Statistics 23.0. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.
Результаты	Инвазивная или неинвазивная коронарография выполнена у 90,3% пациентов, обструктивное коронарное поражение (стеноз ≥50%) выявлено в 67,9% случаев. За период наблюдения у 58 (31,2%) пациентов произошли сердечно-сосудистые осложнения. Риск развития ССКТ был ассоциирован с претестовой вероятностью (ПТВ) ИБС (отношение шансов – ОШ 1,05; 95% доверительный интервал – ДИ 1,02–1,08), дислипидемией – ДЛП (ОШ 0,40; 95% ДИ 0,20–0,82), каротидным атеросклерозом (ОШ 0,39; 95%ДИ 0,18–0,86), фракцией выброса ЛЖ (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,93–0,99), появлением на пике теста новых значимых (2 сегмента ЛЖ и более) НЛС (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,18–6,55), сниженными СР ЛЖ (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,27–0,79) и КР (ОШ 0,33; 95% ДИ 0,18–0,61); во всех случаях p<0,05. При многофакторном анализе с использованием регрессии Кокса в модель с клиническими показателями в качестве предикторов вошли ПТВ ИБС (ОШ 1,04; 95% ДИ 1,01–1,07; p=0,01) и ДЛП (ОШ 0,14; 95% ДИ 0,02–1,01; p=0,05), модель с параметрами стресс-ЭхоКГ составили: появление новых значимых НЛС (ОШ 0,33, 95% ДИ 0,16–0,65; p=0,001) и сниженный <2,0 КР (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,24–0,82; p=0,01). Сравнительный анализ кривых Каплана–Мейера подтвердил статистически значимые различия динамики наступления ССКТ в зависимости от отсутствия или наличия гемодинамически значимых НЛС и/или сниженного КР при стресс-ЭхоКГ (p<0,01).
Заключение	Сниженный уровень КР и НЛС ЛЖ при стресс-ЭхоКГ у пациентов с подозрением на ИБС или установленным диагнозом заболевания являются значимыми независимыми предикторами развития комбинированной ССКТ. Среди клинических показателей наибольшее значение для прогноза имеют ПТВ ИБС и ДЛП.

Ключевые слова	Стресс-эхокардиография; нарушения локальной сократимости; коронарный резерв; претестовая вероятность ишемической болезни сердца; дислипидемия; стабильная ишемическая болезнь сердца; сердечно-сосудистая конечная точка; сердечно-сосудистые осложнения
Для цитирования	Zhuravleva O.A., Ryabova T.R., Vrublevsky A.V., Svyazova N.N., Margolis N.Yu., Boshchenko A.A. Stress Echocardiography by the ABCDE Protocol ln the Assessment of Prognosis of Stable Coronary Heart Disease. Kardiologiia. 2024;64(4):22–30. [Russian: Журавлева О.А., Рябова Т.Р., Врублевский А.В., Связова Н.Н., Марголис Н.Ю., Бощенко А.А. Прогностическое значение стресс-эхокардиографии, выполненной по расширенному протоколу, при стабильной ишемической болезни сердца. Кардиология. 2024;64(4):22–30].

Автор для переписки Журавлева Ольга Александровна. E-mail: olgazh.cardio@mail.ru

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2024;64(4). DOI: 10.18087/cardio.2024.4.n2572

Введение

Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире и России [1]. Она включает разные клинические варианты, которые связаны с различным риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. Стратификация риска развития ССО позволяет прогнозировать течение заболевания, определяет оптимальную тактику его лечения и рекомендована всем пациентам с подозрением на ИБС, а также лицам с установленным диагнозом заболевания при прогрессировании симптомов [2, 3]. Основными факторами, на основании которых проводят стратификацию риска развития ССО при стабильной ИБС, выступают фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <50%, стеноз коронарных артерий (КА) ≥50% и наличие распространенной зоны ишемии миокарда [1]. Однако эти данные, кроме ФВ ЛЖ, могут быть получены только на этапе специфической диагностики заболевания, и не применимы для популяции и больших когорт.

В амбулаторной практике при первичном осмотре оцениваются факторы риска (ФР) и претестовая вероятность (ПТВ) ИБС [2, 3], которые позволяют провести первичную оценку риска развития ССО и отбор пациентов для специфической неинвазивной диагностики ИБС. Однако использование ПТВ ИБС в прогнозировании и стратификации риска в популяции и отдельных когортах в Российской Федерации изучено недостаточно.

Одним из важнейших предикторов сердечно-сосудистой смерти (ССС) являются выраженность и распространенность ишемии миокарда, оцененные на основании наличия и размеров преходящих дефектов перфузии при однофотонной эмиссионной компьютерной и позитронной эмиссионной томографии или на основании индекса нарушений локальной сократимости (ИНЛС) на пике стресс-ЭхоКГ, выполненной по стандартному протоколу [4–8]. Однако в недавнем крупном исследовании STRESS ECHO 2020 применение критерия, основанного на нарушениях локальной сократимости (НЛС), у пациентов с вероятной ИБС или установленным диагнозом заболевания оказалось недостаточным для прогнозирования общей смертности [9, 10]. Более того, зафиксировано снижение прогностической ценности отрицательного результата стресс-ЭхоКГ, а именно: частота развития ССС или острого инфаркта миокарда (ОИМ) у пациентов с отрицательным результатом составляла 0,5–0,7% в год 20–30 лет назад и увеличилась до 2% в год в настоящее время [4–10]. Возможной причиной этого служит изменение диагностических когорт с увеличением доли пациентов с многокомпонентной вазоактивной терапией и/или реваскуляризацией в анамнезе, коморбидностью, микрососудистой дисфункцией, перенесенной новой коронавирусной инфекцией. В настоящее время предложен расширенный протокол стресс-ЭхоКГ, в котором оценка НЛС дополняется исследованием резерва частоты сердечных сокращений (ЧСС), коронарного резерва (КР), сократительного резерва (СР) ЛЖ и В-линий (протокол ABCDE) [7]. Его применение позволило разделить современную гетерогенную группу пациентов с подозрением на ИБС или доказанной ИБС на клинические фенотипы и определить шансы смерти от всех причин [10]. Установлено, что шанс смерти от всех причин демонстрирует значимый рост, начиная с 3 положительных критериев протокола ABCDE, и достигает максимальных значений при 5 положительных критериях, составляя 2,7% в год [10].

Несмотря на то что 2 центра из России принимали участие в исследовании STRESS ECHO 2020, в нашей стране не сформирована локальная доказательная база по применению расширенного протокола стресс-ЭхоКГ с зарегистрированными стресс-агентами в клинической практике. Отсутствуют данные о фенотипировании пациентов с подозрением на ИБС и установленным диагнозом заболевания на основании комбинации клинических данных и результатов стресс-ЭхоКГ путем оценки их влияния на прогноз ССЗ. В большинстве многоцентровых исследований по стресс-ЭхоКГ учитывали либо комбинацию 1–2 новых параметров стресс-ЭхоКГ с НЛС [11, 12], либо прогностическое значение всех компонентов протокола ABCDE, но только на основании их влияния на общую смертность [10]. При этом не принимали во внимание причины смерти и иные ССО, и не учитывали реваскуляризацию миокарда в составе комбинированной конечной точки.

Цель

Оценить роль клинических показателей и параметров стресс-ЭхоКГ, выполненной по расширенному протоколу, в качестве предикторов развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (ССКТ) при ИБС.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование включены 186 пациентов (60,2% мужчин, средний возраст 60,6±9,9 года, ФВ ЛЖ 67,0% [63,0; 71,2] %) с установленным (n=73; 39,2%) или предполагаемым (n=113; 60,8%) диагнозом ИБС, ПТВ ИБС 16% [11; 26] %).

Критериями включения были: возраст 18–80 лет; показания к проведению стресс-ЭхоКГ для верификации ишемии миокарда в соответствии с клиническими рекомендациями.

Критерии исключения: клинические признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) II функционального класса и выше по классификации NYHA; ФВ ЛЖ

<50%; инсулинзависимый сахарный диабет; кардиомиопатия; клапанные пороки сердца выше 1-й степени; абсолютные противопоказания к проведению стресс-ЭхоКГ; острый коронарный синдром (ОКС); острый Q-инфаркт миокарда давностью <3 мес; отсутствие визуализации эндокарда более 3 сегментов ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в состоянии покоя; нервно-психические заболевания, затрудняющие контакт с врачом.

На этапе отбора в исследование пациентам проведены оценка антропометрических показателей, артериального давления (АД) и ЧСС; определение ПТВ ИБС у первичных диагностических больных; регистрация ЭКГ в 12 отведениях; ЭхоКГ; ультразвуковое исследование сонных артерий; определение уровня глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов.

В дальнейшем пациенты были распределены в группы стресс-ЭхоКГ с аденозинтрифосфатом – АТФ (n=71; 38,2%), чреспищеводной электрокардиостимуляцией – ЧПЭС (n=28; 15,1%), добутамином (n=5; 2,6%) и велоэргометрией (ВЭМ) на лежачем эргометре (n=82; 44,1%). Вид нагрузки был определен лечащим врачом в зависимости от клинических данных пациента. Лекарственные препараты с антиангинальным действием отменяли не позднее чем за 24 ч до исследования.

Стресс-ЭхоКГ проводили на ультразвуковых диагностических системах Vivid 9, Vivid 095 с помощью матричного секторного фазированного датчика M5S-D (1,5–4,6 МГц) или Philips Affiniti 70 с помощью секторного датчика S4–2 (2–4 МГц) в режиме второй тканевой гармоники без эхоконтрастного усиления сигнала.

АТФ в качестве стресс-агента использовали в виде инфузии 140 мкг/кг/мин в течение 6 мин. При отрицательных результатах теста и в отсутствие противопоказаний дополнительно вводили атропин в дозе 1 мг внутривенно струйно. При стресс-тесте с ЧПЭС стимуляцию проводили, начиная с частоты сокращений, превышающей частоту спонтанного ритма на 10%. Далее поэтапно повышали частоту стимуляции каждые 2 мин в диапазоне 100→120→140→субмаксимальная ЧСС с перерывами между этапами 1 мин. Использовали протокол с непрерывной инфузией добутамина 5→10→20→40 мкг/кг/мин + атропин по 0,25 мг/мин до 1,0 мг, увеличивая дозу каждые 3 мин. ВЭМ выполняли на лежачем велоэргометре

Центральная иллюстрация. Стресс-эхокардиография в оценке прогноза пациентов с болью в грудной клетке

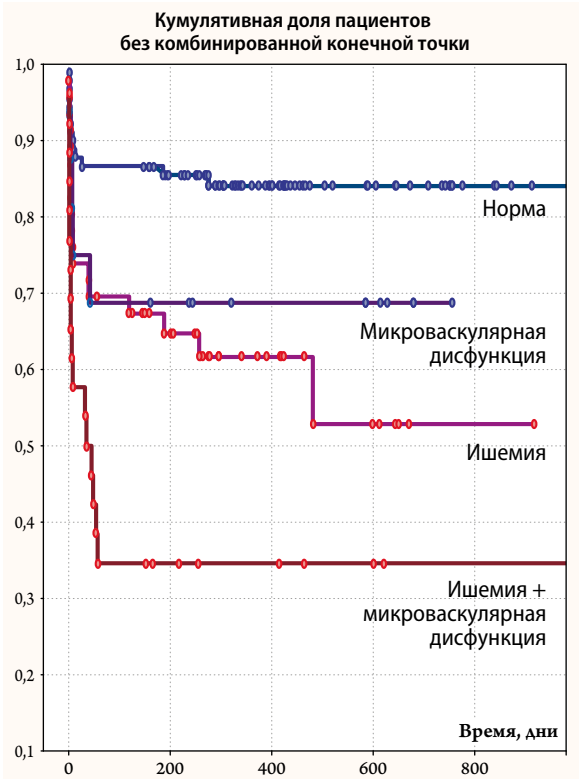
- Нарушения локальной сократимости (НЛС) левого желудочка и сниженный ≤2,0 уровень коронарного резерва в передней нисходящей коронарной артерии при стресс–ЭхоКГ у пациентов с подозрением на ИБС или установленным диагнозом заболевания являются значимыми независимыми предикторами развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки
- Пациенты с сочетанием НЛС и сниженного коронарного резерва демонстрируют наиболее неблагоприятный прогноз
- Среди клинических показателей наибольшее значение для прогноза имеют претестовая вероятность ИБС и дислипидемия

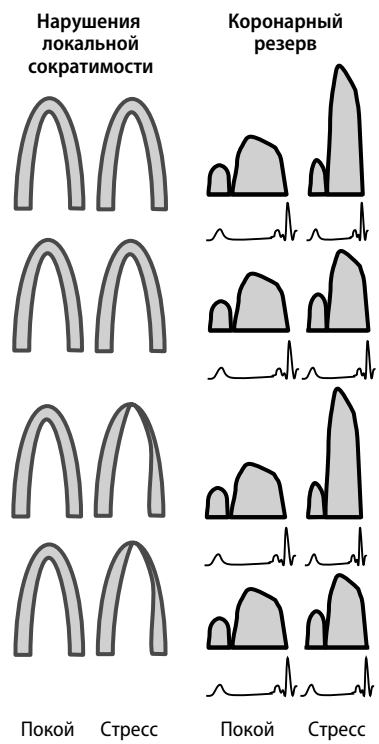
186 пациентов
- 60,2% мужчин
- 39,8% женщин

Стресс–ЭхоКГ по протоколу ABCDE
- A – нарушения локальной сократимости
- B – B-линии
- C – сократительный резерв
- D – коронарный резерв
- E – резерв частоты сердечных сокращений

Проспективное наблюдение 13 (9–20) месяцев

Комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка
- Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний
- Острый коронарный синдром
- Реваскуляризация миокарда





ISSN 0022-9040. Кардиология. 2024;64(4). DOI: 10.18087/cardio.2024.4.n2572

в полувертикальном положении, ротировав стол влево на 10–40° для получения оптимальной точки визуализации сердца. Начинали с нагрузки 25 Вт, непрерывно повышая ее на 25 Вт каждые 2 мин.

У всех пациентов в исходном состоянии, на промежуточных этапах нагрузки, пике нагрузки и в восстановительном периоде (ВП) регистрировали уровень АД, ЧСС, ЭКГ, видеоклипы изображений сердца в апикальной двух-, четырех и пятикамерной позициях. В покое и на пике теста анализировали показатели глобальной и региональной сократимости, появление НЛС (шаг A), рассчитывали ИНЛС. B-линии регистрировали до теста и в раннем ВП с использованием четырехточечного протокола сканирования (шаг B) [9–12]. СР ЛЖ оценивали как отношение систолического АД к конечному систолическому индексу ЛЖ на пике нагрузки и в покое (шаг C). Спектр коронарного кровотока в дистальных отделах передней нисходящей артерии (ПНА) регистрировали в конце периода покоя, на первой ступени стресс-теста (для этапных протоколов), на пике нагрузки или в раннем ВП. КР рассчитывали как отношение Vp гиперемической к Vp базальной (шаг D). Резерв ЧСС оценивали как ЧСС на пике нагрузки/ЧСС в покое (шаг E) [9–12].

Критериями положительного теста были следующие: появление НЛС или усугубление >1 балла НЛС в 2 сегментах ЛЖ и более (НЛС (+)); наличие B-линий в покое или их появление при стрессе ≥2 (B-линии (+)); величина СР ЛЖ ≤1,1 при тесте с вазодилататорами, ≤2,0 с другими стресс-агентами (СР (+)); снижение КР в ПНА ≤2,0 (КР (+)); значение резерва ЧСС ≤1,22 при тесте с вазодилататорами, ≤1,8 с другими стресс-агентами (резерв ЧСС (+)). Результаты были категоризированы для каждого показателя баллом 0 в случае нормального значения и баллом 1 – патологического.

Все ангиографические исследования выполнены после стресс-ЭхоКГ. Рентгенконтрастная инвазивная коронарография (КГ) проведена на ангиографической системе Axiom Artis 149 (80,1%) пациентам. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) – ангиография КА выполнена на гибридном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c 19 (10,2%) пациентам. Оценивали сужение КА по диаметру, стеноз ≥50% считали гемодинамически значимым.

Период проспективного наблюдения составил 13 [9; 20] мес с контрольной точкой в виде очного визита и/или телефонного визита и/или знакомства с медицинской документацией. Комбинированная ССКТ включала ССС, ОКС и реваскуляризацию и рассчитывалась до первого события. Исходя из наличия или отсутствия развития ССКТ пациенты были разделены на 2 группы, в которых проводился анализ предикторов неблагоприятного прогноза.

Исследование проведено в полном соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике. До включения в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

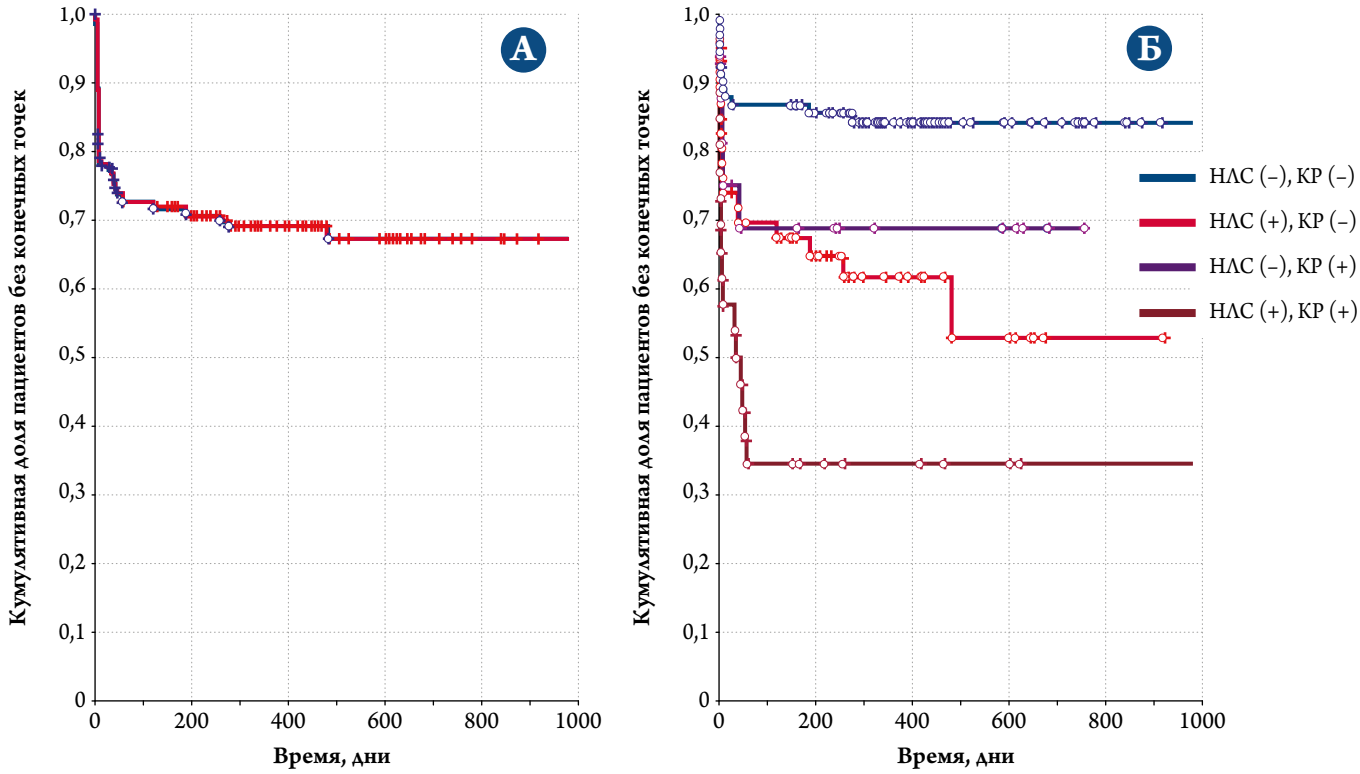
Статистический анализ проведен с помощью пакетов программ Statistica 16.0 («StatSoft», США), SPSS Statistics 23.0 (США). Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (%) частотами, количественные показатели описывали средними значениями (M) и стандартными отклонениями (SD) – M±SD для нормально распределенных показателей или медианами (Me) и межквартильными интервалами [Q1; Q3] – Me [Q1; Q3] в отсутствие нормального распределения показателя. Для оценки различий нормально распределенных количественных показателей в двух независимых группах использовали критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Для анализа различий категориальных показателей в независимых группах пациентов применяли критерий хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера. Для выявления возможных предикторов развития ССКТ на первом этапе статистического анализа использованы однофакторные модели пропорциональных рисков Кокса. Далее выявленные неколлинеарные предикторы со значением уровня значимости $p<0,10$ были включены в многофакторные модели пропорциональных рисков Кокса. Сравнительный анализ влияния четырех ультразвуковых фенотипов пациента на динамику частоты развития комбинированной ССКТ проведен по форме кривых Каплана–Мейера. Сравнение максимального процента стеноза КА в четырех независимых группах пациентов с разным ультразвуковым фенотипом выполнено с использованием критерия Краскела–Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Нарушения локальной сократимости и резерв ЧСС оценены у всех пациентов, СР ЛЖ – у 97%, КР – у 69%, B-линии – у 63%. Обструктивное поражение КА выявлено у 114 (67,9%) пациентов, при этом стенозы 90% и более обнаружены у 19 (11,3%).

Данные о прогнозе получены у 185 (99,4%) пациентов. За период наблюдения ССКТ зафиксирована у 58 (31,2%) пациентов (рис. 1, A). Произошло от 1 до 3 ССО: 7 случаев ОКС (3,8%; 2 – ОИМ, 5 – нестабильная стенокардия) и 56 (30,1%) случаев реваскуляризации миокарда методом стентирования (n=50) или аортокоронарного шунтирования (n=6). Пациенты с ССО были распределены в группу КТ (+), остальные пациен-

Рисунок 1. Развитие комбинированной конечной точки после стресс-ЭхоКГ в течение 13 [9; 20] мес наблюдения



А – кривая Каплана–Мейера в группе в целом; **Б** – кривые Каплана–Мейера в зависимости от УЗ-фенотипа пациента.

ты – в группу КТ (–). Пациенты двух групп статистически значимо не отличались по полу и возрасту (табл. 1).

В группе КТ (+) была выше ПТВ ИБС, чаще выявлялись дислипидемия (ДЛП), каротидный атеросклероз, большинство из пациентов получали дезагреганты и статины. Не выявлено межгрупповых различий по частоте выявления сахарного диабета, курения, ожирения, реваскуляризации в анамнезе, факта заболевания COVID-19.

Все параметры ЭхоКГ при проведении стресс-ЭхоКГ до начала нагрузки были сопоставимы в двух группах (табл. 2, см. Приложение онлайн). На пике стресс-теста пациенты группы КТ (+) имели более низкие значения ФВ ЛЖ и силы ЛЖ, резерва ЧСС, СР ЛЖ, КР, более высокие ИНЛС, чаще имели значимые НЛС, сниженный СР ЛЖ и КР. Мы не обнаружили различий при сравнении В-линий и резерва ЧСС в группах с КТ (+) и КТ (–).

Более высокий риск развития ССКТ был ассоциирован с ПТВ ИБС, ДЛП, каротидным атеросклерозом, ФВ ЛЖ; среди параметров стресс-ЭхоКГ отношения шансов (ОШ) были наиболее значимы для положительного теста по критериям НЛС, сниженных СР ЛЖ и КР (табл. 3, см. Приложение онлайн).

При проведении многофакторного анализа с использованием регрессии Кокса, включающего все неколлинеарные факторы, продемонстрировавшие значимость при однофакторном анализе, были построены 2 модели прогнозирования риска развития ССКТ: модель, основанная на клинических данных и данных неспецифических тестов, и модель, основанная на результатах стресс-ЭхоКГ. Среди клинических параметров независимыми предикторами развития ССКТ оказались ПТВ ИБС и ДЛП (табл. 4). Среди параметров стресс-ЭхоКГ независимыми предикторами выступили появление значимых НЛС и сниженный КР (табл. 5).

С учетом результатов многофакторного анализа параметров стресс-ЭхоКГ пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа – НЛС (–), КР (–); 2-я группа – НЛС (–), КР (+); 3-я группа – НЛС (+), КР (–); 4-я группа – НЛС (+), КР (+). Кривые Каплана–Мейера подтвердили статистически значимые межгрупповые различия в прогнозе (см. рис. 1, Б). Минимальная частота развития ССКТ была у пациентов 1-й группы, максимальная – у пациентов 4-й группы. Так, в группе НЛС (–), КР (–) частота развития ССКТ составила 15,6%, в группе НЛС (–), КР (+) – 31,3%, в группе с НЛС (+), КР (–) – 39,1%, в группе НЛС (+), КР (+) – 69,2% (χ^2=25,39; p=0,00001). При этом группы не имели статистически значимых различий по показателям максимального процента стеноза КА и частоте обструктивного поражения КА (табл. 6).

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2024;64(4). DOI: 10.18087/cardio.2024.4.n2572

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Все пациенты (n=186)	КТ (+) (n=58)	КТ (–) (n=128)	p
Клинико-демографические данные				
Возраст, годы	60,6±9,9	64,5±9,5	59,9±10,0	0,097
Пол мужской, n (%)	112 (60,2)	36 (62,1)	76 (59,4)	0,728
ИМТ, кг/м^2	28,2±4,1	27,1±3,8	28,4±4,2	0,285
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	86 [70; 107]	82,5 [66; 104]	88,3 [70; 108]	0,320
ПТВ ИБС, %	n=110 16 [11; 26]	n=26 (44,8) 20 [13; 32]	n=84 (65,6) 16 [10; 22]	0,002
Данные анамнеза, n (%)				
ПИКС	29 (15,6)	13 (22,4)	16 (12,5)	0,084
ЧКВ в анамнезе	33 (17,7)	13 (22,4)	20 (15,6)	0,260
АКШ в анамнезе	2 (1,1)	1 (1,7)	1 (0,8)	0,530
Артериальная гипертония	165 (88,7)	55 (94,8)	110 (85,9)	0,085
Ожирение	53 (28,5)	14 (24,1)	39 (30,5)	0,550
Сахарный диабет 2-го типа	21 (11,3)	7 (12,1)	14 (10,9)	0,821
Курение	36 (19,4)	11 (19,0)	25 (19,5)	0,740
Дислипидемия	133 (71,5)	49 (84,5)	84 (65,6)	0,008
Стенозы сонных артерий	140 (75,3)	51 (87,9)	89 (69,5)	0,008
ХОБЛ	8 (4,3)	0	8 (6,3)	0,059
COVID-19 в период наблюдения	34 (18,3)	12 (20,7)	22 (17,2)	0,531
Выявленное злокачественное новообразование в период наблюдения	11 (5,9)	4 (6,9)	7 (5,5)	0,742
Лечение, n (%)				
Бета-адреноблокаторы	116 (62,4)	42 (72,4)	74 (57,8)	0,060
Антагонисты кальция	93 (50)	30 (51,7)	63 (49,2)	0,750
Нитраты	7 (3,7)	3 (5,2)	4 (3,1)	0,680
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	76 (40,9)	27 (46,6)	49 (38,3)	0,290
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	43 (23,1)	16 (27,6)	27 (21,1)	0,330
Диуретики	55 (29,6)	15 (25,9)	40 (31,3)	0,460
Ацетилсалициловая кислота	143 (76,9)	56 (96,6)	87 (68,0)	<0,0001
Другие дезагреганты	61 (32,8)	30 (51,7)	31 (24,2)	0,0002
Статины	160 (86,0)	55 (94,8)	105 (82,0)	0,027

Данные представлены в виде абсолютного числа (%), M±SD или Me [Q1; Q3]. КТ – конечная точка; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПТВ ИБС – претестовая вероятность ишемической болезни сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа: предикторы развития ССКТ на основе клинических данных пациента

Фактор	Хи-квадрат	ОШ (95% ДИ)	p
Дислипидемия	3,79	0,14 (0,02–1,01)	0,050
ПТВ ИБС	6,53	1,04 (1,01–1,07)	0,011

ССКТ – сердечно-сосудистая конечная точка; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ПТВ ИБС – претестовая вероятность ишемической болезни сердца.

Таблица 5. Результаты многофакторного анализа: предикторы развития ССКТ на основе данных стресс-ЭхоКГ

Фактор	Хи-квадрат	ОШ (95% ДИ)	p
НЛС (+)	10,45	0,33 (0,16–0,65)	0,001
КР (+)	6,64	0,44 (0,24–0,82)	0,010

ССКТ – сердечно-сосудистая конечная точка; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; НЛС – нарушения локальной сократимости; КР – коронарный резерв.

Таблица 6. Результаты сравнения показателей коронарографии в группах пациентов с разными ультразвуковыми фенотипами

Фактор	1-я группа, НЛС (–), КР (–) (n=90)	2-я группа, НЛС (–), КР (+) (n=17)	3-я группа, НЛС (+), КР (–) (n=47)	4-я группа, НЛС (+), КР (+) (n=27)	p
Максимальный стеноз КА, %	55 [30; 70]	50 [25; 75]	70 [30; 75]	60 [50; 80]	0,251
Обструктивное поражение КА, n (%)	49 (54)	9 (53)	31 (66)	21 (78)	0,370

НЛС – нарушения локальной сократимости; КР – коронарный резерв; КА – коронарные артерии.

Клинические примеры применения расширенного протокола стресс-ЭхоКГ для оценки прогноза пациентов и выбора тактики лечения представлены на рис. 2 и 3 (см. Приложение онлайн к статье: DOI:10.18087/cardio.2024.4.n2572)

Обсуждение

Ценностная медицина достаточно давно стала «золотым стандартом» при внедрении новых методов лечения заболеваний. Без проведения третьей фазы клинических исследований, в которой изучается способность нового лекарственного средства улучшать прогноз заболевания, невозможны его государственная регистрация и практическое применение. В последние годы подобный подход стал применяться и для новых диагностических технологий или в случае изменения показаний к применению известной диагностической технологии.

В частности, анализируются не только диагностические возможности методов, но и способность на основании их данных стратифицировать риск развития ССО и определять тактику лечения (консервативное или инвазивное) [2, 3].

У лиц с болью в грудной клетке первыми показателями, позволяющими предварительно стратифицировать риск развития ССО, являются известные ФР и ПТВ ИБС [1–3]. Значение ПТВ ИБС как показателя, способного прогнозировать развитие ССО, хорошо известно, и используется в клинических рекомендациях для адресного направления пациентов на специфическую диагностику заболевания [2, 3]. Роль ДЛП как фактора, ухудшающего прогноз заболевания, также достаточно изучена, и в случае подтверждения диагноза ИБС требуется терапевтическая коррекция этого ФР [2, 3]. Данные одно- и многофакторного регрессионного анализа Кокса, полученные нами, подтвердили независимое прогностическое значение ПТВ ИБС и ДЛП в отношении комбинированной КТ, включающей не только смерть от ССЗ и ОКС, но и реваскуляризацию миокарда. Кроме того, выявлено, что в группе пациентов с показаниями к стресс-ЭхоКГ, т. е. имеющих умеренную ПТВ ИБС или низкую ПТВ ИБС в сочетании с факторами, ее повышающими, по данным многофакторного анализа только ДЛП оказывает влияние на выживаемость пациентов. Поэтому у пациентов с низкой ПТВ ИБС, которым необходима верификация ИБС, среди всех факторов, ее повышающих, именно ДЛП в первую очередь может быть дополнительным показанием к применению методов кардиовизуализации, в частности, стресс-ЭхоКГ по расширенному протоколу или неинвазивной МСКТ-ангиографии с целью исключения заболевания.

Стресс-ЭхоКГ более 30 лет назад зарекомендовала себя как надежный метод верификации ишемии миокарда, основанный на выявлении НЛС ЛЖ [4–6]. В достаточно старом, но не имеющем аналогов до настоящего времени исследовании T. H. Marwick и соавт. [4], в когорте из 5375 пациентов с периодом наблюдения 10,6 года показано, что выраженность и распространенность ишемии миокарда при стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой, оцененная по ИНЛС на пике стресс-теста, является несомненным предиктором смерти от ССЗ. В случае отрицательного результата стресс-ЭхоКГ частота смерти от ССЗ не превышала 1% в год. Позже сопоставимые данные были получены в многоцентровом исследовании с фармакологическими препаратами и продемонстрировано, что появление новых НЛС служит независимым прогностическим фактором в дополнение к клиническим проявлениям и показателям ЭхоКГ в состоянии покоя [5].

Однако в последние годы в связи с изменением когорты пациентов для стресс-ЭхоКГ, обусловленным ранним направлением на специфическую диагностику, активной терапией ФР развития ИБС статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторами, увеличением доли пациентов с однососудистым поражением, пациентов после реваскуляризации миокарда, увеличением возраста пациентов и рядом других, все чаще стали появляться сообщения о снижении не только чувствительности и специфичности стресс-ЭхоКГ при диагностике обструктивного коронарного атеросклероза, но и прогностической ценности метода [10, 13]. Это послужило основанием для поиска новых, более ранних и точных маркеров ишемии миокарда и прогноза при стресс-ЭхоКГ [4–8]. В качестве перспективных показателей, способных дополнить диагностические и прогностические возможности критерия НЛС, в крупных исследованиях хорошо зарекомендовали себя КР в ПНА [9, 12, 14–16], СР ЛЖ [9], В-линии [11], резерв ЧСС [17, 18]. Так, показатель КР, отражающий прирост скорости коронарного кровотока в ответ на различные виды стресса, показал самостоятельное прогностическое значение в отношении риска смерти в дополнение к НЛС [9, 12, 14, 15]. Снижение уровня КР менее 2,0 увеличивало риск смерти в 3,78 раза, риск развития ССО – в 3,42 раза [14]. Количество В-линий на пике стресс-теста как маркер выраженности экстрацеллюлярного накопления жидкости в легких, служило независимым фактором, определяющим прогноз смерти и ОИМ [11]. В недавнем крупном международном исследовании STRESS ECHO 2020, предполагавшем проведение стресс-ЭхоКГ по протоколу ABCDE (НЛС, В-линии, СР ЛЖ, КР, резерв ЧСС), патологическая реакция каждого из 5 признаков прогрессивно ухудшала прогноз пациентов [10]. В исследовании STRESS ECHO 2020 конечная точка была очень «жесткой» – учитывался только факт смерти, без анализа ее причин, и большая доля смертей была не от ССЗ. В нашем исследовании стресс-тест также проводился по протоколу ABCDE, однако подобно исследованиям по инвазивной диагностике ИБС с фракционным и моментальным резервами кровотока, была использована комбинированная КТ, включающая смерть от ССЗ, ОКС и реваскуляризацию миокарда. Комбинированная КТ отражает не только прогностические, но и диагностические возможности метода, поскольку реваскуляризация миокарда часто является следствием диагностики клинически значимой ишемии миокарда, и отличает нашу работу от ранее выполненных крупных исследований по стресс-ЭхоКГ с оценкой прогноза.

В однофакторном регрессионном анализе Кокса мы показали, что прогностически значимыми факторами, влияющими на развитие комбинированной КТ, служат НЛС, СР ЛЖ и КР. Роль НЛС и КР подтвердилась

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2024;64(4). DOI: 10.18087/cardio.2024.4.n2572

и при многофакторном анализе. При этом появление новых НЛС, как маркера выраженной и распространенной ишемии миокарда, закономерно показало самую высокую статистическую значимость. Таким образом, интеграция НЛС и КР точнее отражала гетерогенность патофизиологии ишемии миокарда и позволяла более точно оценить прогноз, чем каждый из этих параметров по отдельности.

Дополнительным подтверждением самостоятельного прогностического значения КР наряду с НЛС явился также результат анализа кривых Каплана–Мейера в группах пациентов с разными ультразвуковыми фенотипами. Несмотря на сопоставимую выраженность и распространенность коронарного атеросклероза в группах, выживаемость пациентов без развития комбинированной ССКТ была наиболее высокой в группе с нормальными значениями КР и без новых НЛС и наименьшей – в группе со сниженным КР и новыми НЛС, тогда как группы с одним из патологических параметров демонстрировали промежуточное значение выживаемости. Таким образом, на основании только анатомического подхода (результатов КГ) риск развития ССО у пациентов нельзя было стратифицировать, тогда как функциональный подход с использованием критериев НЛС и КР позволил это сделать. Сходные результаты по КГ, выполненной после патологической стресс-ЭхоКГ с оценкой НЛС, ранее были получены R. Sicari и соавт. [5].

В отличие от данных других авторов [9, 11, 17–19], в нашем исследовании СР ЛЖ, резерв ЧСС и В-линии при многофакторном анализе не показали самостоятельного прогностического значения, однако мы связываем это с особенностью выборки пациентов. Она была относительно небольшой для проспективных прогностических исследований и отобрана в соответствии с критериями включения с упором на диагностику ишемии миокарда.

В настоящее время в крупном международном многоцентровом исследовании STRESS ECHO 2030 продолжается изучение возможностей расширенного протокола стресс-ЭхоКГ в разных группах пациентов. Ценность такого подхода хорошо согласуется с текущим пониманием патофизиологической неоднородности ИБС, необходимости влияния на различные терапевтические мишени в зависимости от фенотипа пациента [20], важности проведения IV фазы клинических исследований и, надеемся, позволит получить новые данные о перспективах метода.

Ограничения исследования

Наша работа имеет некоторые ограничения. В исследовании наблюдалось неравномерное распределение пациентов на стресс-ЭхоКГ с различными стресс-агентами. В целом данное соотношение отражает клиническую практику в крупной кардиологической клинике в Российской Федерации, поскольку вид стресс-агента определял лечащий врач, исходя из клинической ситуации. Ограничение было нивелировано использованием для анализа не абсолютных значений показателей КР, СР ЛЖ, НЛС и других, а их категоризацией на нормальную и патологическую реакцию по пороговым значениям, которые определены в многочисленных исследованиях ранее и различаются для разных стресс-агентов.

Коронарный резерв оценивался только в ПНА. Исследование КР в других эпикардиальных сегментах КА технически более сложно и требует большего количества времени, использования эхоконтрастного препарата. Мы не применяли эхоконтрастный препарат при стресс-ЭхоКГ, как это рекомендовано экспертами, в силу его отсутствия в Российской Федерации.

Заключение

У лиц с подозрением на ишемическую болезнь сердца претестовая вероятность заболевания и дислипидемия являются независимыми предикторами комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки, включающей смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, острый коронарный синдром и реваскуляризацию миокарда.

На этапе специфической неинвазивной диагностики ишемической болезни сердца с помощью стресс-эхокардиографии наиболее сильными независимыми предикторами комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки являются нарушения локальной сократимости и коронарный резерв в передней нисходящей коронарной артерии.

При стратификации риска у больных с ишемической болезнью сердца с помощью стресс-эхокардиографии изолированная оценка нарушений локальной сократимости или ее комбинация с определением сократительного резерва левого желудочка уступает комбинированной оценке нарушений локальной сократимости и коронарного резерва в передней нисходящей коронарной артерии.

Благодарность

Коллектив авторов выражает благодарность врачу отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения к.м.н. Ю. И. Богданову за помощь в подготовке рисунков.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.09.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L. et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. Cardiology bulletin. 2015;10(3):3–33. [Russian: Карпов Ю.А., Кухарчук В В., Лякишев А А., Лупанов В П., Панченко Е П., Комаров А Л. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Кардиологический вестник. 2015;10(3):3–33]
2. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):201-50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
4. Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of Mortality by Exercise Echocardiography: A Strategy for Combination With the Duke Treadmill Score. Circulation. 2001;103(21):2566–71. DOI: 10.1161/01.CIR.103.21.2566
5. Sicari R, Pasanisi E, Venneri L, Landi P, Cortigiani L, Picano E. Stress echo results predict mortality: a large-scale multicenter prospective international study. Journal of the American College of Cardiology. 2003;41(4):589–95. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02863-2
6. Chung G, Krishnamani R, Senior R. Prognostic value of normal stress echocardiogram in patients with suspected coronary artery disease – A British general hospital experience. International Journal of Cardiology. 2004;94(2–3):181–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2003.03.020
7. Picano E, Zagatina A, Wierzbowska-Drabik K, Borguezan Daros C, D'Andrea A, Ciampi Q. Sustainability and Versatility of the ABCDE Protocol for Stress Echocardiography. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(10):3184. DOI: 10.3390/jcm9103184
8. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2020;33(1):1-41.e8. DOI: 10.1016/j.echo.2019.07.001
9. Cortigiani L, Huqi A, Ciampi Q, Bombardini T, Bovenzi F, Picano E. Integration of Wall Motion, Coronary Flow Velocity, and Left Ventricular Contractile Reserve in a Single Test: Prognostic Value of Vasodilator Stress Echocardiography in Patients with Diabetes. Journal of the American Society of Echocardiography. 2018;31(6):692–701. DOI: 10.1016/j.echo.2017.11.019
10. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, Wierzbowska-Drabik K, Kasprzak JD, Haberka M et al. Prognostic value of stress echocardiography assessed by the ABCDE protocol. European Heart Journal. 2021;42(37):3869–78. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab493
11. Scali MC, Zagatina A, Ciampi Q, Cortigiani L, D'Andrea A, Daros CB et al. Lung Ultrasound and Pulmonary Congestion During Stress Echocardiography. JACC: Cardiovascular Imaging. 2020;13(10):2085–95. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.04.020
12. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, Gaibazzi N, Borguezan Daros C, Zhuravskaya N et al. Functional, Anatomical, and Prognostic Correlates of Coronary Flow Velocity Reserve During Stress Echocardiography. Journal of the American College of Cardiology. 2019;74(18):2278–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1046
13. Zagatina A, Zhuravskaya N, Shmatov D, Ciampi Q, Carpeggiani C, Picano E. Exercise stress echocardiography with ABCDE protocol in unexplained dyspnoea. The International Journal of Cardiovascular Imaging. 2020;36(5):823–31. DOI: 10.1007/s10554-020-01789-6
14. Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, Rahman H, Foley M, Nowbar AN et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. European Heart Journal. 2022;43(16):1582–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab775
15. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E, Sicari R. Implication of the Continuous Prognostic Spectrum of Doppler Echocardiographic Derived Coronary Flow Reserve on Left Anterior Descending Artery. The American Journal of Cardiology. 2010;105(2):158–62. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.08.669
16. Boshchenko A.A., Vrublevsky A.V., Karpov R.S. Coronary Flow Reserve in the Left Anterior and Posterior Descending Arteries as an Additional Option to Dipyridamole Stress Echocardiography for Detection of Stenosis. Kardiologiia. 2016;56(4):54–63. [Russian: Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С. Коронарный резерв в передней нисходящей и задней межжелудочковой коронарных артериях как дополнение к стандартной стресс-эхокардиографии с дипиридамолом. Кардиология. 2016;56(4):54-63]. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.54-63
17. Chaowalit N, McCully RB, Callahan MJ, Mookadam F, Bailey KR, Pellikka PA. Outcomes after normal dobutamine stress echocardiography and predictors of adverse events: long-term follow-up of 3014 patients. European Heart Journal. 2006;27(24):3039–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl393
18. Cortigiani L, Carpeggiani C, Landi P, Raciti M, Bovenzi F, Picano E. Usefulness of Blunted Heart Rate Reserve as an Imaging-Independent Prognostic Predictor During Dipyridamole Stress Echocardiography. The American Journal of Cardiology. 2019;124(6):972–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.06.017
19. Cortigiani L, Azzolina D, Ciampi Q, Lorenzoni G, Gaibazzi N, Rigo F et al. Machine Learning Algorithms for Prediction of Survival by Stress Echocardiography in Chronic Coronary Syndromes. Journal of Personalized Medicine. 2022;12(9):1523–35. DOI: 10.3390/jpm12091523
20. Picano E, Ciampi Q, Arbucci R, Cortigiani L, Zagatina A, Celutkiene J et al. Stress Echo 2030: the new ABCDE protocol defining the future of cardiac imaging. European Heart Journal Supplements. 2023;25(Suppl C):C63–7. DOI: 10.1093/eurheartjsupp/suad008

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2024;64(4). DOI: 10.18087/cardio.2024.4.n2572