

НЕИНВАЗИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ КОРОНАРНОГО КРОВотоКА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ВО ВРЕМЯ ТЕСТОВ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

Загatina А. В., Журавская Н. Т.

В международной литературе отсутствуют данные об изменении коронарного кровотока у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) во время стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с физической нагрузкой (ФН).

Цель. Исследовать изменения коронарного кровотока в передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) во время стресс-ЭхоКГ с ФН у пациентов с СД с признаками и без признаков ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включено 125 человек с хорошей визуализацией коронарных артерий при трансторакальном доступе. Основная группа состояла из 68 больных СД2, контрольную группу составили 57 человек, сопоставимых по полу и возрасту, без диабета и признаков ИБС. Всем пациентам выполнялась стресс-ЭхоКГ на горизонтальном велоэргометре, дополненная исследованием кровотока в ПМЖА доплерографическим методом. Пациентам с положительным тестом выполнялась коронарография.

Результаты. Между подгруппами пациентов с СД и наличием ИБС и без признаков ИБС с высокой достоверностью определялась существенная разница в абсолютных значениях скоростей на пике ФН, в приросте скорости во время ФН, а также при измерении коронарного резерва (ГКР) в ПМЖА. Пациенты с СД без ИБС достоверно не отличались по вышеуказанным параметрам кровотока в ПМЖА по сравнению с контрольной группой. Пороговая величина, определяющая принадлежность пациентов к группе с ИБС или без ИБС, для ГКР была 1,7. Точность определения принадлежности к подгруппам или группе контроля данной величины была 86,2%.

Заключение. Пациенты с СД без ИБС при выполнении ФН не отличаются от группы лиц без СД по параметрам коронарного кровотока. Показатель ГКР

может быть использован для диагностики ИБС во время стресс-ЭхоКГ с ФН у данной категории больных.

Российский кардиологический журнал 2016, 4 (132): 35–39
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-35-39>

Ключевые слова: коронарный резерв, стресс-эхокардиография с физической нагрузкой, коронарные артерии, трансторакальная оценка коронарных артерий, сахарный диабет.

Кардиоцентр “Медика”, Санкт-Петербург, Россия.

Загatina А. В.* — кардиолог, врач функциональной диагностики, главный врач, Журавская Н. Т. — кардиолог, врач функциональной диагностики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zag_angel@yahoo.com

ГКР — гемодинамический коронарный резерв, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КР — коронарный резерв, стресс-ЭхоКГ — стресс-эхокардиография, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ФН — физическая нагрузка, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 10.04.2015

Рецензия получена 25.04.2015

Принята к публикации 11.05.2015

NON-INVASIVE ASSESSMENT OF CORONARY BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH 2ND TYPE DIABETES DURING EXERCISE TEST

Zagatina A. V., Zhuravskaya N. T.

There is absence of data in international publications, on the measurement of coronary flow in 2nd type diabetes patients (DM) during stress-echocardiography (SEchoCG) with physical exertion (PE).

Aim. To study the changes of coronary flow in left anterior descending artery (LAD) during SEchoCG with PE in DM patients with and without signs of coronary heart disease (CHD).

Material and methods. Totally, 125 patients included, with good visualization of coronary arteries in transthoracic approach. Main group consisted of 68 DM patients, controls were 57 persons comparable by age and gender, without diabetes and CHD signs. All patients underwent SEchoCG on horizontal veloergometer, with Doppler test of blood flow in LAD. Positive stress test patients underwent then coronary angiography.

Results. Between the subgroups with DM and CHD and non-CHD, there was highly significant difference in absolute values of velocities on the peak of PE, of velocity increase during PE, and in coronary reserve (CR) in LAD. DM patients without CHD

did not significantly differ by the parameters mentioned, from the controls. Threshold value that determine relation of patients to CHD or non-CHD group, was 1,7 for CR. Test precision for subgroup relevance for this level was 86,2%.

Conclusion. DM non-CHD patients during PE do not differ from non-DM by the values of coronary flow. CR parameter can be used for CHD diagnostics during SEchoCG with PE in this category of patients.

Russ J Cardiol 2016, 4 (132): 35–39

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-35-39>

Key words: coronary reserve, stress-echocardiography with physical exertion, coronary arteries, transthoracic assessment of coronary arteries, diabetes mellitus.

“Medica” Cardiocenter. Saint-Petersburg, Russia.

Измерение гемодинамического коронарного резерва (ГКР) с помощью доплерографии у пациентов с верифицированной или предполагаемой ишемической болезнью сердца (ИБС) используется при проведении фармакологических стресс-эхокардиографических тестов (стресс-ЭхоКГ) для диагностики и определения уровня риска неблагоприятных исходов [1–6], что нашло отражение в рекоменда-

циях экспертов [7]. Также была показана возможность диагностики ИБС при измерении ГКР во время более безопасных и физиологичных тестов с физической нагрузкой (ФН) [8]. Исследования с фармакологическими агентами и ФН выявляли значимое снижение коронарного резерва (КР) у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми людьми.

Однако у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) по сравнению со здоровыми лицами снижение ГКР при фармакологических тестах наблюдается даже при отсутствии стенозов в эпикардиальных артериях, что связывают с эндотелиальной дисфункцией и изменениями сосудов мелкого калибра [9-10]. Остаются невыясненными вопросы: будет ли снижен КР во время тестов с ФН у пациентов с СД без признаков ИБС или это наблюдается только при применении вазодилататоров; отличаются ли больные сахарным диабетом с ИБС по гемодинамическим параметрам кровотока в коронарных артериях от пациентов с СД без ИБС или дополнительного снижения при исходно измененном КР не происходит; какие уровни ГКР наблюдаются в этих случаях при проведении тестов с ФН. Изучение данных вопросов поможет прояснить гемодинамические характеристики коронарного кровотока у больных СД, так как тесты с ФН более точно моделируют изменения КР в повседневной жизни.

Материал и методы

Пациенты. В исследование включено 125 человек с хорошей визуализацией коронарных артерий при трансторакальном доступе. Основная группа состояла из 68 больных СД2, контрольную группу составляли 57 человек, сопоставимых по полу и возрасту

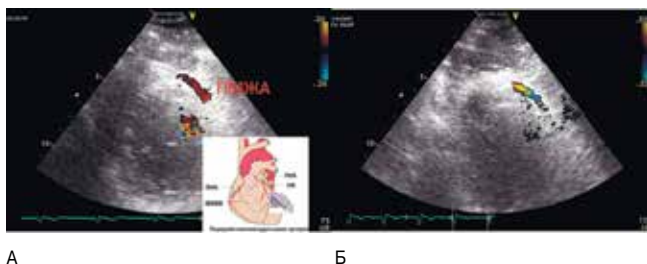


Рис. 1 (А, Б). Цветной режим. Допплерография передней межжелудочковой артерии до (А) и во время (Б) ФН.

Сокращения: ЛКА — левая коронарная артерия, ОВ — огибающая ветвь, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ЗМЖВ — задняя межжелудочковая артерия.

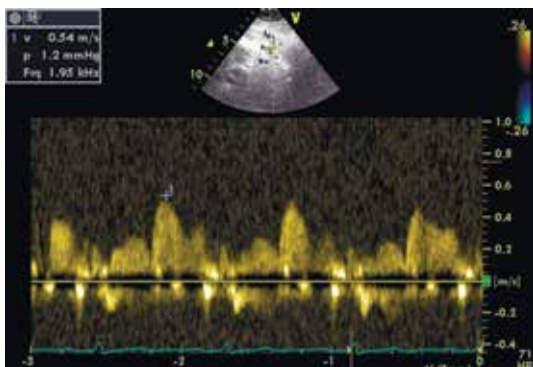


Рис. 2. Измерение максимальной диастолической скорости в ПМЖА. Импульсно-волновой режим доплерографии.

(58 ± 7 vs 56 ± 7 лет, $p=0,1$; 56% vs 58% женщин, $p=0,8$), без диабета и признаков ИБС.

Стресс-ЭхоКГ с ФН. Всем пациентам выполнялась стресс-ЭхоКГ по рекомендованным методикам [7] с ФН на горизонтальном велоэргометре в положении полулежача 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 (General Electric, USA). До ФН и на первых секундах — до 50 секунды после прекращения ФН регистрировались 4 стандартные эхокардиографические позиции: верхушечная четырехкамерная, верхушечная двухкамерная, парастернальная по длинной оси, парастернальная по короткой оси на уровне папиллярных мышц. Визуальная оценка сократимости велась также периодически на всех ступенях ФН. При необходимости, эти данные также сохранялись для дальнейшей оценки. После исследования соответствующие позиции анализировались бок в бок по стандартной методике [7].

Исследование КР. По умолчанию использовалась вкладка “Coronary” с заводскими настройками системы, которые незначительно модифицировались для оптимизации визуализации передней межжелудочковой артерии (ПМЖА). Предел Найквиста регулировался в диапазоне от 19 до 40 см/с в зависимости от скоростных показателей в артерии в данный момент. Контрольный объем импульсно-волнового доплера был равен 2 мм. Визуализация ПМЖА до ФН проводилась в режиме цветной доплерографии в модифицированной парастернальной позиции, которая находилась между стандартной позицией по длинной оси и верхушечной трех-четырех камерной позициями. Таким образом, осуществлялся поиск передней межжелудочковой борозды (рис. 1).

До ФН визуализировалась срединная часть ПМЖА в режиме цветной доплерографии, а затем записывался спектр кровотока в режиме импульсно-волновой доплерографии (рис. 2). На всех ступенях теста записывался кровоток в режиме импульсно-волновой доплерографии. Регистрация прироста кровотока проводилась на пике ФН. Измерения проводились off-line по сохранённым на жесткий диск записям по анонимным изображениям без знания анамнестических, клинических, инструментальных данных пациента. Измерялась максимальная диастолическая скорость, вычислялась разность скоростей на пике ФН и до ФН, показатель КР, который равнялся частности: делимое — величина диастолической скорости на пике ФН, делитель — величина

Таблица 1

Клиническая характеристика основной группы

	Подгруппа 1, с ИБС n=31	Подгруппа 2, без ИБС n=35	p
Возраст, годы	59±7	58±8	0,4
Мужчины/женщины	18/13	11/24	<0,03
ИМТ, (г/м ²)	31±4	33±5	<0,05
АГ	25 (81%)	8 (92%)	0,2
Инфаркт миокарда	18 (58%)	—	—
Типичная стенокардия напряжения	18 (58%)	—	—
I ФК	0 (0%)		
II ФК	10 (32%)		
III ФК	8 (26%)		
IV ФК	0 (0%)		

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ФК — функциональный класс.

диастолической скорости до ФН. Пример расчета на рисунке 3. Сниженным КР считалось значение менее 2, либо равное 2.

Коронарография. Всем больным с положительным стресс-ЭхоКГ тестом выполнялась коронарография по стандартной методике. Проведение коронарографии пациентам без признаков ИБС исследовательская группа считала неэтичным. Значимым сужением коронарных артерий считалось значение >50% [11].

Статистика. Для обработки данных была использована программа “STATISTICA, version 8.0”. Непрерывные величины представлены в виде среднего значения ± 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 метода Фишера. Для определения пороговых величин между подгруппами использована многофакторная методика “Классификационные деревья”. Критическим уровнем достоверности нулевой статистической гипотезы считалось значение $p < 0,05$.

Работа выполнялась в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинской Декларации и “Этическом кодексом российского врача”.

Результаты

Группы пациентов. Основная группа была разделена на 2 подгруппы по клиническим, стресс-ЭхоКГ, был включен 31 человек с признаками ИБС по клиническим дополнительным коронарографическим данным. В первую подгруппу включили пациентов с данными СД, положительной стресс-эхокардиографией, с подтверждением значимого поражения артерий сердца по коронарографии. Вторую подгруппу

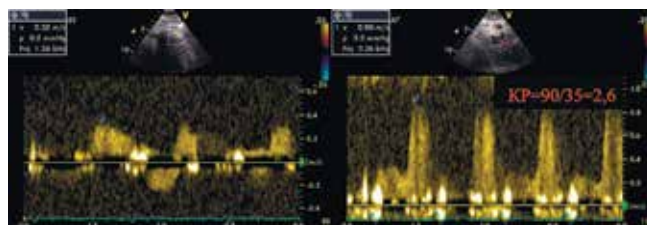


Рис. 3. Измерение КР.

Сокращение: КР — коронарный резерв.

составили 35 пациентов с СД без клинических признаков ИБС и не ишемическим тестом стресс-ЭхоКГ с ФН. Двое пациентов имели стенокардию напряжения и положительный стресс-ЭхоКГ тест, однако по данным коронарографии не имели значимых сужений эпикардиальных артерий, их показатели не анализировались в вышеописанных подгруппах. Сравнение этих пациентов с другими подгруппами не проводилось ввиду малочисленности данных для статистической обработки. Основные клинические характеристики подгрупп 1 и 2 представлены в таблице 1. Пациенты контрольной группы, соответственно, не имели клинических признаков ИБС, стресс-ЭхоКГ у них была отрицательной, 34 (60%) человека страдали АГ.

Стандартная стресс-ЭхоКГ с ФН. У 13 пациентов первой подгруппы (42% ишемических тестов) не было стенокардии во время теста и не наблюдалось ишемических изменений ЭКГ во время ФН, то есть тест был положительным только по эхокардиографическому критерию. 14 человек (45%) имели нарушения сократимости левого желудочка и дополнительно клинические или ЭКГ критерии положительного теста; 4 теста (13%) были положительными по клиническим, электрокардиографическим и эхокардиографическим параметрам.

Коронарография. По результатам коронарографии, 16 человек первой подгруппы (52%) имели трехсосу-

Таблица 2

Параметры коронарного кровотока у пациентов различных групп

	Подгруппа 1, с ИБС n=31	Подгруппа 2, без ИБС n=35	Контрольная группа n=57	p1	p2	p3
Скорость кровотока в ПМЖА до ФН, см/с	36,8±11,8	33,2±6,4	32,7±8,0	0,14	0,07	0,77
Скорость кровотока в ПМЖА на пике ФН, см/с	50,9 ±20,1	77,4±20,6	77,3±18,3	<0,00004	<0,000002	0,99
ΔV — разница скоростей на пике и до ФН, см/с	14,0±21,0	45,0±18,0	46,1±15,7	<0,000003	<0,0000001	0,79
КР в ПМЖА	1,4±0,5	2,4±0,7	2,5±0,6	<0,000002	<0,0000001	0,62

Сокращения: ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, p1 — уровень достоверности различий между подгруппами 1 и 2, p2 — уровень достоверности различий между подгруппой 1 и контрольной группой, p3 — уровень достоверности различий между подгруппой 2 и контрольной группой.

дистое поражение, 12 человек (38%) — двухсосудистое поражение, и 3 пациента (10%) — значимые стенозы одной магистральной артерии. ПМЖА была поражена в 29 случаях (94%).

Параметры коронарного кровотока в ПМЖА. Средние значения диастолической скорости кровотока в срединном сегменте ПМЖА, в основной и контрольной группах, представлены в таблице 2. Между подгруппами пациентов с СД с наличием ИБС и без признаков ИБС с высокой достоверностью определялась существенная разница в абсолютных значениях скоростей на пике ФН, в приросте скорости во время ФН, а также при измерении КР в ПМЖА. Такое же различие наблюдалось у пациентов 1 подгруппы по сравнению с контрольной группой. Однако пациенты с СД без признаков ИБС достоверно не отличались по вышеуказанным параметрам кровотока в ПМЖА по сравнению с контрольной группой. Среднее значение ГКР у них было равным 2,4±0,7, что превышало предустановленную норму для здоровых лиц.

При этом пороговая величина, определяющая принадлежность пациентов к группе с ИБС или без ИБС, для ГКР была 1,7. Точность определения принадлежности к подгруппам или группе контроля данной величины была 86,2% (ДИ 79-92%).

Обсуждение

Предыдущие исследования показали снижение КР в ПМЖА, определенного доплерографическим методом во время тестов с вазодилатирующими агентами, у больных СД с отсутствием ИБС [9, 10]. В нашем исследовании пациенты без признаков ИБС не отличались по скорости коронарного кровотока на пике ФН, так же, как и по измеренному ГКР. Возможно, это связано с разной реакцией коронарной артерии на фармакологические агенты и изменения, происходящие в коронарном русле во время ФН. Менее вероятно, что полученные различия в работах связаны с численностью исследуемых групп, так как в предшествующих статьях численность пациентов с СД была сопоставима с нашей группой (30-60 человек с СД). Необходимо также принять во внимание, что исследование Galderisi M, et al. [9] является ретроспективным по отношению к группе пациентов

с СД без поражения коронарного русла. Авторы анализировали данные группы пациентов с диабетом, которым уже по тем или иным причинам была проведена коронарография, показаниями к которой служили рефрактерные боли в грудной клетке, ишемический стресс-ЭхоКГ тест или ишемия по результатам позитронно-эмиссионной томографии. Таким образом, полученные результаты можно экстраполировать на всю популяцию пациентов с СД и отсутствием доказанной ИБС лишь с серьезными ограничениями. Вероятно, в данной группе присутствовали пациенты с тяжелым поражением эндотелиальной функции сосудов и коронарных артерий мелкого калибра в большем процентном соотношении по сравнению с генеральной совокупностью.

В недавней работе Kawata T, et al. [12] у больных СД без признаков ИБС среднее значение КР в ПМЖА при введении аденозина было более 2,3, что является нормой для здоровых людей. Однако в этом исследовании не было группы контроля для прямого сопоставления. Дальнейшие проспективные крупные исследования могли бы прояснить возникшие различия.

Сравнение с работами по ГКР при ФН не представляется возможным ввиду отсутствия подобных публикаций в международной литературе.

В настоящей работе было продемонстрировано значительное снижение ГКР в ПМЖА при ФН в группе больных со значимым поражением коронарного русла, что является ожидаемым результатом и не противоречит ранее полученным данным на общей популяции пациентов с ИБС [8]. Соответственно, ГКР во время ФН может быть использован в диагностике ИБС у пациентов с СД, так как, несмотря на возможные изменения КР у этой популяции, не связанные с поражением эпикардиальных артерий, группа больных со значимым поражением коронарного русла выделяется среди других пациентов с СД. В работе мы получили пороговую величину ГКР для определения принадлежности к подгруппам и группе контроля — 1,7, что меньше величин, опубликованных ранее при фармакологических тестах для диагностики ИБС. По нашему мнению, для более точного определения порогового значения требуется большая по объему выборка.

Ограничения. Пациенты в основной группе в зависимости от наличия ИБС распределились на две подгруппы, при этом распределение по полу достоверно различалось. В подгруппе с подтвержденной двумя объективными методами ИБС было достоверно больше мужчин по сравнению с подгруппой 2. Так как пациенты специально не подбирались, а включались в исследование “все подряд”, данное распределение было естественным и отражающим реальную клиническую практику. Также отметим, что обе подгруппы не отличались от контрольной группы по данному распределению.

Это первое пилотное одноцентровое исследование на данную тему. Вероятно, для подтверждения полученных результатов требуются крупные многоцентровые работы.

Литература

1. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, et al. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 1251-9.
2. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, et al. Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 1193-200.
3. De Simone L, Caso P, Severino S, et al. Reduction of coronary flow reserve non-invasively determined by transthoracic Doppler echocardiography as a predictor of left anterior descending coronary artery stenosis. *Ital Heart J.* 2000; 1: 289-94.
4. Rigo F, Sicari R, Gherardi S, et al. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo. *Eur Heart J.* 2008; 29: 79-88.
5. Boshchenko AA, Vrublevskiy AV. Coronary flow reserve for major coronary artery significant stenosis diagnostics: a transthoracic ultrasound study. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2010; 4: 104-6. Russian (Бощенко А.А., Врублевский А.В. Коронарный резерв в диагностике гемодинамически значимых стенозов магистральных коронарных артерий: трансторакальное ультразвуковое исследование. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2010; 4: 104-6).
6. Nemes A, Forster T, Geleijnse ML, et al. Prognostic role of aortic atherosclerosis and coronary flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2008; 131: 45-50.
7. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr.* 2008; 9: 415-37.
8. Zagatina A, Zhuravskaya N. Transthoracic detection of coronary flow in left and right coronary descending arteries during supine bicycle stress echocardiography. *Coron Artery Dis.* 2012; 23: 337-47.
9. Galderisi M, Rigo F, Gherardi S, et al. The impact of aging and atherosclerotic risk factors on transthoracic coronary flow reserve in subjects with normal coronary angiography. *Cardiovasc Ultrasound.* 2012; 10: 20.
10. Prior JO, Quiñones MJ, Hernandez-Pampaloni M, et al. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2005; 111: 2291-8.
11. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2949-3003.
12. Kawata T, Daimon M, Hasegawa R, et al. Prognostic value of coronary flow reserve assessed by transthoracic Doppler echocardiography on long-term outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes without overt coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12: 121.

Заключение

1. Пациенты с СД без признаков ИБС не отличались от группы лиц без СД по основным параметрам коронарного кровотока в ПМЖА, определенных доплерографически при выполнении ФН.

2. Пациенты, страдающие СД и ИБС, по сравнению с пациентами с СД без ИБС, имели достоверно более низкие значения скоростных параметров в ПМЖА, в том числе ГКР, во время тестов с ФН.

Рекомендации для практики. Неинвазивное исследование коронарного кровотока целесообразно использовать в рутинной практике во время стресс-ЭхоКГ с ФН. Снижение ГКР с пороговым значением 1,7 может быть признаком ИБС во время тестов с ФН у пациентов с СД.