

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КРЕНЕВА
ЕКАТЕРИНА ЛЕОНИДОВНА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО
ЖЕЛУДОЧКА НА ОСНОВЕ ТРЕХМЕРНОЙ СТРЕСС-
ЭХОКАРДИОГРАФИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДИКИ ТКАНЕВОГО
СЛЕДА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

3.1.25. Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Неласов Николай Юлианович

Ростов-на-Дону
2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Ремоделирование левого желудочка при ишемической болезни сердца.....	13
1.2 Стандартные эхокардиографические предикторы ремоделирования.....	15
1.3 Характеристика показателей деформации, отражающих функцию изгнания крови из полости левого желудочка.....	19
1.4 Speckle-tracking эхокардиография, как метод выбора для изучения функции миокарда левого желудочка.....	21
1.5 Преимущества трехмерной стресс-эхокардиографии с Натрия Аденозинтрифосфатом.....	24
1.5 Стандартные эхокардиографические показатели ремоделирования левого желудочка.....	26
1.6 Определение транзиторного ремоделирования левого желудочка.....	28
1.7 Ультразвуковые предикторы сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	30
2.1 Клиническая характеристика групп обследованных.....	30
2.2 Дизайн эксперимента и использованные приборы.....	32
2.3 Протокол проведения стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом.....	34
2.4 Статистический анализ вычисленных параметров.....	39
2.5 План исследования.....	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА. ПОСТРОЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РАСЧЕТА КРИТЕРИЯ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	41

3.1	Описательный анализ показателей деформации, полученных с помощью фармакологической нагрузочной пробы	41
3.2	Определение объема выборки по данным пилотного исследования.....	43
3.3	Выявление различий показателей деформации в трех группах	47
3.4	Определение связей стандартных показателей эхокардиографии с деформационными показателями левого желудочка	61
3.5	Определение силы индивидуальной связи параметров деформации и стандартных параметров эхокардиографии с классом сердечной недостаточности	65
3.6	Выбор оптимальной модели для расчета критерия ремоделирования.....	69
3.7	Вычисление оптимальной точки отсечения критерия ремоделирования левого желудочка при ишемической болезни сердца	79
3.8	Хронометраж процедуры диагностики и постобработки результатов.....	83
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		97
ВЫВОДЫ		99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		101
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		104
Приложение А		117
Приложение Б		118
Приложение В.....		119
Приложение Г		120
Приложение Д.....		122
Приложение Е		126
Приложение Ж.....		129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время основной причиной развития сердечной недостаточности является ишемическая болезнь сердца, в частности инфаркт миокарда (Мареев В.Ю. и соавт., 2013). Повреждение миокарда при инфаркте приводит к многочисленным механическим и химическим изменениям в левом желудочке и это может закончиться трансформацией объема и формы, так называемым ремоделированием левого желудочка (Иванов С.И. и соавт., 2023; Luisi G.A. et al., 2022). Необратимое или патологическое ремоделирование лежит в основе развития сердечной недостаточности и существенно снижает выживаемость (Железняк И.С. и соавт., 2022; Kishima H. et al., 2021; Chimed S. et al., 2022; Lazar MA. et al., 2023). Структурное ремоделирование левого желудочка сердца, приводящее к изменению его объема, а также формированию более сферичной конфигурации, характерно для развития сердечной недостаточности при сниженной фракции выброса левого желудочка (не более 50%); функциональное ремоделирование связано с потерей сократительности участков миокарда при ишемической болезни сердца с сохраненной фракцией выброса (Олейников В.Э. и соавт., 2022; Dell'Angela L. et al., 2024). Распространенность сердечной недостаточности составляет около 7% в Российской Федерации, причем средняя годовая смертность среди пациентов с ХСН I-IV функциональным классом составляет 6 %. При клинически выраженной сердечной недостаточности смертность составляет 12%. Обращает на себя внимание тот факт, что более половины пациентов с ХСН имеют сохранную фракцию выброса (более 50 %) (Терещенко С.Н. и соавт., 2020). Вначале симптомы сердечной недостаточности могут быть менее выраженными, с течением времени могут прогрессировать, даже в отсутствии явных повторных повреждений (Овчинников А.Г. и соавт., 2011; Новиков В.И. и соавт., 2023). Пациентам с клиническими симптомами ХСН при сохранной фракции выброса и при

незначительной систолической и диастолической дисфункции или при противоречивых результатах ее оценки согласно европейским и российским рекомендациям показано проведение стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой для оценки изменения давления наполнения левого желудочка (Терещенко С.Н. и соавт., 2020; Олейников В.Э. и соавт., 2022; Heidenreich P.A. et al., 2022).

Степень разработанности темы

В ряде исследований ранее поднимался вопрос о выявлении предикторов ремоделирования левого желудочка после инфаркта миокарда (Giovanni A.L. et al., 2022). Общепринятой методикой прогнозирования исходов остается изучение систолической функции. Уже установлено, что фракция выброса левого желудочка, конечный систолический объем, конечный диастолический объем, индекс локальной сократимости в покое могут служить предикторами ремоделирования левого желудочка у больных ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка (Новиков В.И., 2020; Алехин М.Н. и соавт., 2021; Авдеев С.Н. и соавт., 2023). Тем не менее фракция выброса левого желудочка остается нормальной у некоторых пациентов со скрытыми нарушениями, которые могут послужить причиной развития сердечной недостаточности, но вопрос об эхокардиографических маркерах этих изменений до сих пор не нашел своего решения.

В отдельных работах продемонстрировано, что при сохранной фракции выброса левого желудочка у пациентов с ИБС маркерами отсутствия/наличия ремоделирования могут являться только транзиторные изменения, указанных выше показателей, во время нагрузочной пробы. (Lu D.Y. et al., 2022; Medeiros P. et al., 2022).

В последние годы в арсенале эхокардиографических методик появились speckle-tracking технологии. Лишь в некоторых обзорах проводят измерение глобального продольного стрейна для прогнозирования развития неблагоприятных осложнений у пациентов с ИБС (Швец Д.А. и соавт., 2021; El-Naggar H.M. et al., 2023).

Трехмерная speckle-tracking-эхокардиография превосходит по точности диагностики и чувствительности в выявлении миокардиальной ишемии традиционный метод визуальной оценки локальной сократимости левого желудочка (Hoffmann R. et al., 2006; Ternacle J. et al., 2013; Kosmidou I. et al., 2017; Chimed S. et al., 2022). В связи с этим было решено использовать ранее разработанную нами методику (Неласов Н.Ю. и соавт., 2020) трехмерной в реальном масштабе времени (4D) стресс-эхокардиографии (СЭхоКГ) с аденозинтрифосфатом (АТФ) (Pisano E., 2023) с автоматизированными расчетом структурных/гемодинамических показателей левого желудочка (AFI) для изучения возможности применения данных о деформации миокарда левого желудочка во время нагрузочной пробы в качестве предикторов его ремоделирования.

Цель исследования

Улучшение диагностики ремоделирования левого желудочка сердца путем проведения трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом у пациентов с ишемической болезнью сердца с сохраненной фракцией выброса.

Задачи исследования

1. Сравнить показатели деформации миокарда левого желудочка у пациентов с ИБС с перенесенным инфарктом миокарда, без инфаркта и у здоровых лиц в покое и при 4D стресс-эхокардиографии с АТФ.

2. Изучить у пациентов с ИБС с сохраненной фракцией выброса левого желудочка связь стандартных предикторов его ремоделирования (изменения конечного систолического объема, конечного диастолического объема, индекса сферичности) с показателями деформации миокарда (глобальные стрейны - продольный, циркулярный, радиальный, по площади; глобальное и сегментарное скручивание и вращение) при 4D стресс-эхокардиографии с АТФ.

3. Провести сравнительный анализ связи функционального класса сердечной недостаточности с деформационными параметрами миокарда левого желудочка, а

также с динамикой конечного систолического объема во время стресс-теста у пациентов с ИБС с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

4. Построить математическую модель прогнозирования развития функционального ремоделирования левого желудочка с формированием сердечной недостаточности у больных с ИБС с сохраненной фракцией выброса на основе изученных эхокардиографических показателей.

Научная новизна

Впервые продемонстрировано, что показатели деформации миокарда левого желудочка рассматриваются как предикторы функционального ремоделирования у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца с сохраненной фракцией выброса.

Впервые предлагается рассчитывать критерий развития неблагоприятного ремоделирования миокарда левого желудочка на основе speckle-tracking стресс-эхокардиографии с АТФ у пациентов после инфаркта миокарда с сохраненной фракцией выброса.

Впервые продемонстрировано, что, используя новый критерий развития ремоделирования, можно с диагностической эффективностью модели 90,1 % определить вероятность развития неблагоприятных изменений, приводящих к появлению клинических признаков сердечной недостаточности.

На основании полученных результатов зарегистрировано изобретение РФ «Способ диагностики ремоделирования левого желудочка у пациентов с ИБС при сохраненной фракции выброса на основе трехмерной стресс-эхокардиографии» (Патент 2828733С1 РФ от 17.10.2024 г.).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Использование метода 4D speckle-tracking стресс-эхокардиографии с АТФ позволяет выявлять ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с ИБС с сохраненной фракцией выброса.

В результате применения новой технологии визуализации миокарда выявлены достоверные отличия признаков деформации у пациентов с ИБС, перенесших и не перенесших инфаркт миокарда, и здоровых лиц.

Полученный критерий ремоделирования позволяет прогнозировать с высокой степенью вероятности развития сердечной недостаточности у пациентов с ИБС с сохраненной фракцией выброса.

Данные, полученные в результате исследования (значение критерия ремоделирования левого желудочка), позволяют оптимизировать тактику лечения пациентов с ИБС с сохраненной фракцией выброса и решить вопрос о необходимости первичной или повторной реваскуляризации миокарда левого желудочка у пациентов с ИБС с перенесенным инфарктом миокарда и без него.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы не только включает в себя анализ и сопоставление теоретических сведений в таких областях медицины, как лучевая диагностика и кардиология, но и открывает возможности для практических подходов в кардиохирургии и рентгенэндоваскулярной хирургии для диагностики и последующей маршрутизации, пациентов с ИБС и сохраненной фракцией выброса.

Для проведения научного исследования использованы эмпирический, гипотетико-дедуктивный, аналитический и статистический методы оценки возможности и вероятности возникновения ремоделирования у пациентов с ишемической болезнью сердца во время проведения 4D speckle-tracking стресс-эхокардиографии.

Предмет исследования – эхокардиографические показатели деформации во взаимосвязи с процессами ремоделирования левого желудочка сердца и развития сердечной недостаточности.

Объект исследования – пациенты кардиохирургического профиля с диагнозом стабильная ИБС, перенесшие и не перенесшие инфаркт миокарда, имеющие сохраненную фракцию выброса и имеющие высокую вероятность выполнения

реваскуляризации миокарда левого желудочка, а также здоровые лица, вошедшие в контрольную группу без признаков ИБС и других заболеваний сердца.

Положения, выносимые на защиту

1. 4D стресс-эхокардиография с АТФ является эффективным диагностическим методом для прогнозирования развития ремоделирования у пациентов с ИБС и сохраненной фракцией выброса ($ФВ > 50\%$); выявлен прирост конечного систолического объема во время проведения пробы у данной категории пациентов ($t=14,619$, $p=0,00$), и корреляционная связь изменения конечного систолического объема с деформационными показателями (GLS ($r=0,74$ $p=0,01$), GAS ($r=0,6$, $p=0,01$), ApicRot ($r=0,42$, $p=0,00$)).

2. Новый способ диагностики ремоделирования левого желудочка у пациентов с ИБС и сохраненной фракцией выброса, основанный на расчете показателей стрейна во время нагрузочной пробы обладает высокой диагностической эффективностью ($R \geq 0,83$ и R -квadrата $\geq 0,68$, F -критерий =12,58, F (табл.) =10,57 ($p=0,00$)).

3. Полученный критерий развития ремоделирования во время проведения 4D стресс-эхокардиографии с АТФ позволяет разделить с чувствительностью 82,8 %, специфичностью 95,2% пациентов с ИБС и сохраненной фракцией выброса на две группы: без развития и с развитием неблагоприятного ремоделирования левого желудочка с клиническими проявлениями сердечной недостаточности.

Степень достоверности результатов исследования

На первом этапе сбора данных проведено пилотное исследование, которое показало достаточный объем исходно запланированного материала, позволяющий сделать статистически достоверные выводы. Всем пациентам выполнены ультразвуковые исследования (4D СЭхоКГ с АТФ+АФГ) на базе отделения ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Разработаны и заполнены соответствующие протоколы. Проведен анализ историй болезни пациентов с внесением результатов клинических, лабораторных и

инструментальных исследований в базу данных. Проанализирован и систематизирован цифровой материал с использованием методов описательного статистического анализа, дисперсионного анализа, множественного регрессионного анализа и ROC анализа с помощью программы Excel и пакета статистических программ Statistica, IBM SPSS Statistics, Medcalc. Результаты исследования подтверждены цифровыми, табличными и графическими статистическими иллюстрациями.

Апробация результатов исследования

Основные материалы и положения диссертации доложены автором на: Российском национальном конгрессе кардиологов (СПб, 2024); XIV, XIX Всероссийской школе «Математическое моделирование и биомеханика в современном университете» (пос. Дивноморское, 2019, 2024); XXVII Ежегодной сессии «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» с Всероссийской конференцией молодых ученых и I Всероссийским кардиохирургическим саммитом (М., 2024); XXIX, XXX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (М., 2023, 2024); 70-й Ежегодной конференции Израильского кардиологического общества совместно с Кардиохирургическим обществом (г. Тель-Авив, 2023); Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (М., 2019, 2023); научно-практической конференции с международным участием «Превентивная медицина как основа качественного и здорового долголетия» (г. Оренбург, 2023); Международном конгрессе радиологов ICR Египт 2023 (г. Хургада, 2023); VII Съезде специалистов по ультразвуковой диагностике Юга России (г. Геленджик, 2022); 30-м Конгрессе по кардиологии Китайского кардиологического общества и Пекинского кардиологического общества (г. Пекин, 2019); 31-м Европейском конгрессе по ультразвуковой диагностике EUROSON–2019 (г. Гранада, Испания, 2019).

Личный вклад автора в получение результатов

Диссертантом лично проведен обзор и анализ научных баз данных по тематике: ремоделирование левого желудочка у пациентов с ИБС, трехмерная

speckle-tracking эхокардиография, стресс-эхокардиография с аденозинтрифосфатом (Elibrary, Medline, PubMed, ScienceDirect, Willey).

Автором лично выполнена 4D speckle-tracking стресс-эхокардиография с АТФ 71 пациентам. 71 обследованным автором лично проведен анализ данных Automated Function Imaging (AFI) и Four Dimensional Left Ventricular Quantification (4D авто LVQ) методами, затем выполнена статистическая обработка данных.

По полученным результатам сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы, даны практические рекомендации, опубликованы тезисы и статьи по теме диссертации.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты настоящего диссертационного исследования, протоколы стресс-эхокардиографии, сформированные на основании результатов, внедрены в диагностическую практику кардиохирургического отделения клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, а также в диагностическую практику ООО «Академия здоровья», ООО «КОСМЕД». Протокол 4D стресс-эхокардиографии с АТФ и способ расчета критерия ремоделирования включены в лекционный и практический материал на кафедре ультразвуковой диагностики и кафедре кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Публикации по теме диссертационной работы

По результатам исследования опубликована 31 печатная работа, 4 из них – в журналах, входящих в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования. Выдан патент на изобретение РФ (№ 2 828 733 от 17.10.2024 г.).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа изложена на 135 страницах машинописного текста, включает в себя 12 таблиц, 30 рисунков,

7 приложений. Список литературы включает 110 источников, из них 30 отечественных и 80 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ремоделирование левого желудочка при ишемической болезни сердца

В настоящее время основной причиной развития сердечной недостаточности является ИБС, и в частности ИМ (Мареев В.Ю. и соавт, 2013; Замахина О.В. и соавт, 2016). Патологическое повреждение миокарда при инфаркте приводит к многочисленным механическим и химическим изменениям в левом желудочке и это может закончиться трансформацией объема и формы левого желудочка, так называемому, ремоделированию левого желудочка (Gaudron P. et al., 1993). Ремоделирование левого желудочка - это результат адаптации сердца к механическим, нейрогуморальным и наследственным изменениям регуляцией размера, формы и функции желудочка (Frantz S. et al., 2022). Ремоделирование представляет собой изменение структуры ЛЖ вследствие какого-либо сердечно-сосудистого заболевания (Беленков Ю., 2002). Характер ремоделирования связан с особенностями внутрисердечной и центральной гемодинамики, состоянием миокарда, активацией компенсаторных механизмов и прогнозом заболевания. Различные варианты ремоделирования ЛЖ могут также сочетаться с нарушением систолической или диастолической функции левого желудочка и быть предикторами его декомпенсации (Гаджиева Л. и соавт., 2013). Хотя механизм ремоделирования левого желудочка до конца не ясен, предполагается, что это сложный механизм гипертрофии миоцитов, фиброза и апоптоза, которые характеризуются увеличением массы без утолщения стенки (Pfeffer M.A. et al., 1990; Frantz S. et al., 2022). В заключительной фазе ремоделирования при инфаркте миокарда, после формирования рубца «интактный» миокард начинает вырабатывать прогрессивно больше воспалительных клеток (Sutton M.G. et al., 2000). Хроническая активация цитокинов и инфильтрация миокарда воспалительными клетками выявляется у

пациентов с сердечной недостаточностью. Имеется ограниченное число экспериментальных данных подтверждающих патологические изменения и клинические последствия этих изменений (Adamo L. et al., 2020). Таким образом иммунная система может играть двойную роль, с одной стороны хронический воспалительный процесс ведет к неадаптивному ремоделированию, а с другой, ангиогенный эффект способствует выздоровлению (Frantz S. et al., 2022). Определение ремоделирования левого желудочка важно для оценки риска заболеваемости и смертности от сердечной недостаточности. Необратимое или патологическое ремоделирование после инфаркта миокарда лежит в основе развития сердечной недостаточности и существенно снижает выживаемость (Pfeffer M.A. et al., 1990). Даже в эру внедрения чрескожных эндоваскулярных вмешательств в рутинную практику, ремоделирование левого желудочка наступает у 30-35% пациентов. Особенно часто это возникает при инфаркте миокарда передней стенки с подъемом сегмента ST (Fazlinejad A. et al., 2016). Характер постинфарктного ремоделирования сердца во многом зависит от объема поражения миокарда ЛЖ. Также обширность поражения миокарда ЛЖ влияет на степень выраженности сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца. Поэтому, ремоделирование сердца после инфаркта миокарда вызывает большой интерес у ученых и клиницистов (Загидуллин Н.Ш. и соавт., 2009; Васюк Ю.А., 2012). До сих пор обсуждается, связано ли стресс-индуцированное изменение формы и объема с появлением участков оглушенного миокарда или с усугублением субэндокардиальной ишемии или с двумя механизмами сразу. Для оценки данных изменений в лучевой диагностике используется метод позитронно-эмиссионной томографии и расчет коэффициента транзитной дилатации вместе с расчетом перфузионного индекса для определения тяжести ИБС (Rishpler C. et al., 2012). По результатам некоторых клинических исследований изменение объемов ЛЖ являются предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, таких как - повторный ИМ, нарушения ритма сердца, а также, летальный исход. К нарушениям ритма сердца относятся как жизнеугрожающие желудочковые аритмии, так и эпизоды пароксизмов предсердных тахиаритмий. Так, было

доказано., что диастолическая деформация, которая рассчитывалась в М-режиме путем деления разницы значений толщины стенки ЛЖ в систолу и диастолу на толщину стенки ЛЖ в систолу на достоверном уровне значимости связано с пароксизмами тахиаритмий на достоверном уровне (ЧСС 223, 95% ДИ: 137–357, $p < .0001$). Пациенты со значением диастолической деформации стенки ($<0,33$) имели больший риск развития эпизодов пароксизмов предсердных тахиаритмий - площадь под кривой (ППК) = 0,842, точка отсечения 0,33, чувствительность 0,86, специфичность 0,80 (Kishima H. et al., 2021).

Почти у половины пациентов с ИБС, перенесших ИМ, наблюдается дилатация полости ЛЖ с нарушением формы ЛЖ. Ремоделирование ЛЖ у пациентов, перенесших ИМ, зависит от многих факторов. В некоторых работах показана связь прогрессирования ремоделирования ЛЖ после ИМ с дисбалансом вегетативной нервной системы, а именно, активации симпатической стимуляции и повышением ЧСС (Васюк Ю.А., 2012). Помимо этого, у пациентов с ИБС, перенесших ИМ, происходят существенные изменения в автономной нервной системе сердца, что в дальнейшем и приводит к анатомическим или структурным изменениям, а также к функциональным нарушениям (Римашевская Н.М., 2010, Замахина О.В. и соавт, 2016).

1.2 Стандартные эхокардиографические предикторы ремоделирования

Анализ систолической функции ЛЖ представляет собой один из наиболее распространенных подходов для прогнозирования исходов инфаркта миокарда. Наиболее часто оценивается фракция выброса ЛЖ, а также индекс локальной сократимости. Тем не менее, ФВ ЛЖ остается нормальной у некоторых пациентов со скрытыми нарушениями, которые могут послужить причиной развития острой сердечной недостаточности. Для решения этих проблем, новые эхокардиографические параметры, такие как стрейн и стрейн-рейт, являются многообещающими в выявлении повреждения миокарда. Особый интерес представляет speckle-tracking эхокардиография, которая позволяет подсчитывать

миокардиальную деформацию угол-независимо. Одним из критериев ремоделирования левого желудочка рядом авторов было определено увеличение КДО, более чем на 20% (van der Bijl P. et al., 2020). Предиктором же ремоделирования во многих систематических обзорах был выбран глобальный продольный стрейн. При клапанных пороках сердца принято говорить о компенсированном и декомпенсированном ремоделировании левого желудочка сердца. Так вот маркером компенсированного ремоделирования как раз и являются показатели деформации ЛЖ и в первую очередь, наиболее изученный, глобальный продольный стрейн. А уже при декомпенсации ремоделирования регистрируются изменения в показателях ФВ (Алехин М.Н., 2022). Таким образом компенсированное ремоделирование ЛЖ это актуальная и мало изученная область, которая представляет интерес в первую очередь в кардиохирургии, где своевременное хирургическое вмешательство улучшает прогноз и снижает уровень смертности пациентов (Ternacle J. et al., 2013).

Наряду с глобальным продольным стрейном исследователями предпринимались попытки определить прогностическое значение и других параметров деформации, циркулярного и радиального стрейна. А такие показатели, как вращение и скручивание, практически не включены в систематические обзоры. Существуют только единичные наблюдения (Lazar M.A. et al., 2023).

Оценка региональной сократимости миокарда остается предметом клинических исследований в связи с тем, что существует большая вариабельность результатов при визуальной оценке сократимости миокарда (Hoffmann R. et al., 2006; Kosmidou I. Et al., 2017; Chimed S. et al., 2022). Трехмерная speckle-tracking-эхокардиография доказывает свои преимущества при сравнении с визуальной оценкой движения стенки. Несмотря на общеизвестный факт, что фракция выброса левого желудочка является важным прогностическим фактором выживаемости при инфаркте миокарда, показатели деформации, вычисленные методом «тканевого следа», показывают себя даже более эффективным прогностическим инструментом для стратификации риска (Ersboll M. et al., 2013). Рядом авторов подтверждается, что трехмерный регионарный стрейн независимо связан с риском смерти от

сердечной недостаточности после инфаркта миокарда; предполагается, что это может быть полезным прогностическим параметром (Shin S. et al., 2016).

Ремоделирование ЛЖ является осложнением острого ИМ, имеет негативную прогностическую ценность, являясь одной из основных причин развития СН у перенесших ИМ пациентов. Ранние эхокардиографические исследования определяли ФВ ЛЖ, КСО, ИЛС в качестве предикторов ремоделирования левого желудочка. В настоящий момент, дополнительные, более чувствительные предикторы изучаются благодаря современным технологиям, таким как, метод «тканевого следа». Все, упомянутые ранее показатели, имеют ограничение в том, что характеризуют глобальную, а не локальную функцию миокарда и подвержены влиянию, как участков поврежденного или оглушенного миокарда, так и соседних гиперконтрактивных зон (Luisi GA. et al., 2022). Изначально, 2D speckle-tracking эхокардиография считалась наиболее воспроизводимым и точным методом для количественной оценки функции левого желудочка, который снижает меж- и интра- операторную вариабельность результатов. Причем глобальный продольный стрейн показал меньшую корреляцию по сравнению с глобальным циркулярным стрейном с фракцией выброса левого желудочка. Это не удивительно, так как подавляющее большинство миокардиальных волокон ориентированы циркулярно (Kumar P. et al., 2022).

Последние исследования показали, что как двухмерная, так и трехмерная speckle-tracking эхокардиография могут быть полезны в оценке ремоделирования левого желудочка и в стратификации риска после острого инфаркта миокарда (Abate E. et al., 2012; Zhu W. et al., 2014; Mihai A.L. et al., 2023). Обнаружено, что трехмерный регионарный стрейн независимо связан с риском смерти от сердечной недостаточности после инфаркта миокарда; предполагается, что это может быть полезным прогностическим параметром. Глобальный циркулярный стрейн является новым показателем для оценивания прогноза последствий, как и ФВ ЛЖ (Stokke T.M. et al., 2017; Siddiqui S. et al., 2020). Только единичные научные труды посвящены изучению изменений глобального циркулярного в сочетании с

радиальным стрейном у пациентов с ИБС после перенесенного инфаркта миокарда ЛЖ с сохраненной ФВ (Erdei T. et al., 2014).

Следует отметить, что использование методики «тканевого следа» возможно при достижении хорошего разрешения изображения и оптимальной частоты кадров.

Speckle-tracking хорошо коррелирует с магнитно-резонансной томографией у людей, а также сономикрометрией в экспериментальных моделях. Четырехмерная эхокардиография наряду с огромным преимуществом, а именно, получение изображений всех спеклов в течение одного цикла, имеет ряд ограничений, таких как, низкое пространственно-временное разрешение, затухание УЗ-сигнала, экранирования и формирование артефактов. Поэтому, в настоящее время, не определено и требует дальнейших исследований формирование значений показателей скручивания и вращения для разных патологий, а также для различного оборудования (Beladan СС. et al., 2012). Несмотря на противоречивые данные, мы считаем изучение деформации левого желудочка наиболее перспективным для определения жесткости миокарда ЛЖ и его растяжимости.

В общепринятых рекомендациях для определения ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИБС и сохраненной ФВ остаются на первом месте стандартные эхокардиографические методики для определения диастолической и субклинической систолической дисфункции. При незначительной диастолической дисфункции или при получении противоречивых данных у пациентов с ИБС, ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ рекомендуется проведение эхокардиографии с физической нагрузкой для оценки изменения давления наполнения ЛЖ при нагрузке (Erdei T. et al., 2014; Donal E. et al., 2016). При проведении диастолического стресс-теста в качестве физической нагрузки обычно используют велоэргометрию в положении лежа, при этом, помимо оценки доплеровского соотношения E/e' исходно и на высоте нагрузки необходимо рассчитать систолическое давление в легочной артерии (по максимальной скорости трикуспидальной регургитации).

Пациентам же с подозрением на СН с сохраненной ФВ, у которых при эхокардиографии в покое не были выявлены признаки, связанные с повышением

давления наполнения левого желудочка в покое, рекомендовано проведение диастолического стресс-теста с целью обнаружения повышения давления наполнения левого желудочка во время нагрузки (Nagueh S. et al., 2016). Для оценки динамики давления наполнения при нагрузке используют соотношение E/e' и скорость трикуспидальной недостаточности (показатели, достаточно точно отражающие динамику давления наполнения), и если соотношение E/e' при нагрузке становится выше 13, а скорость трикуспидальной недостаточности - выше 2,8 м/с, то это соответствует повышению давления наполнения левого желудочка, соответственно, указывает на наличие у пациента сердечной недостаточности с сохраненной ФВ. Таким образом дополнительные методы оценки изменения деформации ЛЖ, то есть ремоделирования ЛЖ актуальны для ранней диагностики субклинической ХСН с сохраненной ФВ (Терещенко С.Н. и соавт., 2020).

1.3 Характеристика показателей деформации, отражающих функцию изгнания крови из полости левого желудочка

Скручивание левого желудочка как уникальное движение по типу отжимания ткани было описано еще в 1669 г. британским ученым Richard Lower (Lower R., 1669). Francisco Torrent-Guasp (1931-2005) предложил теорию спиральной ленты – разворачивание сердца начиная с межжелудочковой борозды (Павлюкова Е.Н. и соавт., 2015). С целью анализа вращения и скручивания левого желудочка четырехмерная эхокардиография имеет основное преимущество – это отслеживание тканевого следа во время одного сердечного цикла, а не наложения нескольких изображений для вычисления угла вращения и смещения. Таким образом, истинные показатели вращения и скручивания возможно оценить только с помощью четырехмерной эхокардиографии - отслеживание спеклов во время одного сердечного сокращения.

Нормальная форма левого желудочка – это удлиненный эллипс с утолщенной стенкой, длинная ось которого направлена от верхушки к основанию. Строение миокарда во многих работах описывается таким образом, что в средних слоях

волокна ориентированы циркулярно и двигаются в циркулярном направлении, эпикардиальный слой косо по спирали в направлении верхушки и согласно «спиралевидной» теории соответствует левовращающей спирали, а эндокардиальный слой направлен косо по спирали в направлении основания и соответствует правовращающей спирали. Укорочение или удлинение спиралевидно ориентированных волокон приводит к скручиванию в систолу и раскручиванию в диастолу левого желудочка. Для нормальной эффективной работы сердца необходимо координированное движение, состоящее из базального и апикального циклов и формирующее вращение и скручивание ЛЖ. Сокращение и расслабление кардиомиоцитов возможно за счет взаимодействия сократительных белков - актина и миозина. Движение нитей актина относительно нитей миозина в фазу сокращения и обратное скольжение в фазу расслабления. Таким образом обеспечивается продольное укорочение и радиальное утолщение волокон миокарда во время систолы ЛЖ. Спиральная ориентация обеспечивает, в свою очередь, не только укорочение и утолщение, но и скручивание ЛЖ. Сокращение волокон субэндокардиального слоя отвечает за вращение базальных отделов ЛЖ против часовой стрелки, а верхушки ЛЖ - по часовой стрелке. Напротив, сокращение волокон субэпикардиального слоя вызывает ротацию базальных отделов по часовой стрелке, а верхушечных отделов ЛЖ - против часовой стрелки. Радиус вращения субэпикардиальных волокон больше, чем субэндокардиальных по величине, поэтому у здоровых лиц их действие является превалирующим в сокращении ЛЖ. Сокращение циркулярных волокон среднего слоя усиливает действие субэпикардиальных волокон. Скручивающее движение субэндокардиальных волокон в систолу за счет деформации аккумулирует потенциальную энергию сокращения, которая в дальнейшем ускоряет удлинение релаксированных отделов, высвобождаясь в качестве диастолической отдачи (Скопецкая С.А. и соавт., 2022). Спиральная архитектура миокарда и скручивание обеспечивают равномерное распределение напряжения в стенке ЛЖ во время сокращения. Исходя из математической модели сокращения миокарда, отсутствие скручивания может негативно влиять на систолическую функцию ЛЖ за счет

увеличения напряжения субэндокардиальных волокон и увеличения потребности в кислороде. Данные математического моделирования функции ЛЖ показали, что спиральная ориентация волокон является наиболее эффективной для обеспечения достаточной ФВ ЛЖ. Вращательное движение спиральных волокон является фундаментальным механизмом сокращения ЛЖ, который обеспечивает до 40% ударного объема. Если рассматривать ориентацию мышечных волокон на плоскости окружности, то они будут расположены таким образом - под углом 60° на внутренней поверхности и под углом -60° на наружной поверхности. Отношение циркулярно-ориентированных волокон к продольным соответствует 10:1 и увеличивается от верхушки ЛЖ к основанию. Согласно общепринятой терминологии используются следующие понятия: вращение вокруг длинной оси левого желудочка, измеряется в градусах; скручивание от основания к верхушке рассчитывается как градиент угла вращения к длинной оси левого желудочка и измеряется в градусах к сантиметрам.

У здоровых людей в систолу верхушка ЛЖ вращается против часовой стрелки и апикальная ротация в норме имеет положительное значение, а базальный отдел ЛЖ поворачивается по часовой стрелке при осмотре из апикальной позиции и в норме имеет отрицательное значение. Это связано с особенностями расположения миокардиальных волокон наружного и внутреннего мышечного слоя ЛЖ. Таким образом за счет разнонаправленного движения происходит скручивание ЛЖ в систолу. В диастолу же наоборот происходит раскручивание ЛЖ. Описанный механизм обеспечивает эффективный выброс из ЛЖ, а затем присасывание крови к ЛЖ (Скопецкая С.А. и соавт, 2022).

1.4 Speckle-tracking эхокардиография, как метод выбора для изучения функции миокарда левого желудочка

Сущность метода speckle-tracking состоит в том, что трансдьюсер отслеживает траекторию движения следов частиц. Можно отслеживать характер движения как отдельно по слоям: эндокард, миокард, эпикард, так и в целом всей

стенки ЛЖ. Благодаря четырехмерной технологии, отслеживание частиц происходит в различных направлениях: в продольном направлении вдоль длинной оси ЛЖ от верхушки к основанию - продольный стрейн. Движение спеклов в радиальном направлении описывается радиальным стрейном. Циркулярный стрейн отслеживает движение частиц по окружности. Стрейн по площади перспективный инструмент для регистрации зон сниженной контрактильности, оглушенного миокарда. Помимо этого, глобальное его значение также отражает сократимость ЛЖ. Изучение показателей вращения и скручивания возможно только при их отслеживании в реальном времени в течении одного сердечного цикла. На рисунке 1 изображено движение миокардиальных волокон в систолу, которое может быть описано с помощью показателей деформации: укорочение путем изучения продольной деформации, вращение верхушки и основания рассчитывается показателей вращения, скручивания и циркулярной деформации, утолщение миокарда радиальным стрейном.

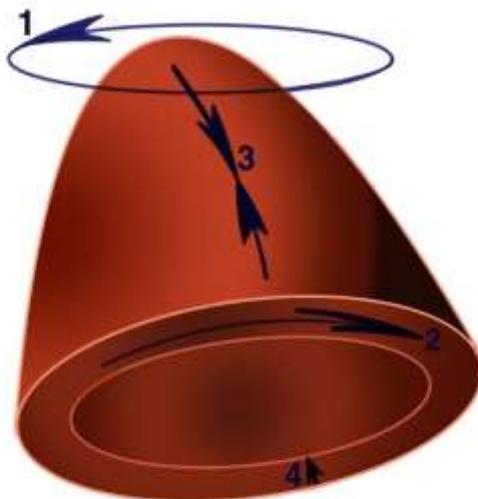


Рисунок 1 – Механизм сокращения левого желудочка во время систолы
Примечание: 1. Движение верхушки против часовой стрелки. 2. Движение основания по часовой стрелке. 3. Движение верхушки к основанию по длинной оси. 4. Систолическое утолщение миокарда ЛЖ

В ранних работах для демонстрации скручивания миокарда использовались инвазивные методики, такие как вшивание рентген-контрастных маркеров в толщу

эпикарда или миокарда и отслеживание этих маркеров во время проведения ангиографии за несколько сердечных циклов. С целью изучения движения левого желудочка в миокард имплантировали рентген-контрастные спирали из тантала во время кардиохирургических вмешательств, что позволило у 24 пациентов отследить укорочение внутреннего диаметра и смещения по окружности, а также скорости этого смещения. Подтверждалось, что основание вращается в направлении, противоположном верхушке сердца, а срединные сегменты вращаются минимально. Также в этом исследовании отмечалось, что укорочение и скорость скручивания в общем, а не сегментарно отражают изменение динамики левого желудочка (Ingels N.B. et al., 1975). Другой метод – сономикрометрия, требует имплантации мелких кристаллов, движение которых отслеживается специальными ресиверами, использование которых возможно во время кардиохирургических операций. Сономикрометрия считается золотым стандартом для валидации неинвазивных методик (Beladan C. et al., 2014). Так как ФВ ЛЖ не может точно оценивать собственную деформацию миокарда, то и ее значение может быть нормальным, в то время как систолическая функция компрометирована. Более того, по результатам сравнения групп пациентов с неблагоприятным ремоделированием и благоприятным не было выявлено значимых различий в показателях ФВ (46% и 47%, $p = 0.959$). GLS, вычисленная методом тканевого следа может обходить эти ограничения; было доказано, что стрейн является ключевым прогностическим критерием в стратификации риска у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. По данным различных источников GLS является предиктором заболеваемости и смертности на уровне 12-15%, 30-дневной летальности на уровне 12,65%, летальности у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких и перенесенным инфарктом миокарда на уровне 14,4%. Тем не менее точка отсечения данного показателя не определена. При оценивании ремоделирования ЛЖ также не было выявлено существенных различий в значениях GLS –13.25% в группе неблагоприятного ремоделирования и –13.2% в группе благоприятного ремоделирования ($p = 0.587$). (Goedemans L. et al., 2019) При проведении систематического обзора литературы и мета-анализа

(3066 пациентов) французскими авторами было отмечено, что значения точек отсечения GLS, прогнозирующих неблагоприятное ремоделирование находились в диапазоне от -12,8% до -10,2%, благоприятное ремоделирование от -13,7% до -9,5%. В некоторых исследованиях отмечалось, что включение в анализ дополнительных параметров - циркулярный стрейн и скручивание, повышает точность прогнозирования ремоделирования. Это подтверждалось множественным регрессионным анализом, в результате которого многопараметрический анализ показал наибольшую эффективность ОШ=1,38 (95% ДИ:1,13-1,70, $p=0,002$), по сравнению только с GLS ОШ=0,75 (95% ДИ:0,54-1,06, $p=0,09$) (Huttin O. et al., 2016).

1.5 Преимущества трехмерной стресс-эхокардиографии с Натрия Аденозинтрифосфатом

Использование методики тканевого следа возможно при достижении хорошего разрешения изображения и оптимальной частотой кадров. Speckle-tracking хорошо коррелирует с магнитно-резонансной томографией у людей и сономикрометрией в экспериментальных моделях в покое и при выполнении стресс-эхокардиографии с добутамином (Joyce E. et al., 2014). Трехмерная эхокардиография реальном масштабе времени в сравнении с двухмерной показала ряд преимуществ во время проведения стресс-тестов. При использовании 4D стресс-эхокардиографии быстрее регистрируется информация, так как видеопетля записывается из одной апикальной позиции. Также некоторыми авторами было отмечено повышение чувствительности метода оценки локальной сократимости миокарда в выявлении ишемии (Knuuti J. et al., 2020; Zhang Y. et al., 2021; Picano E., 2023). Описано, что время записи видеопетли при двухмерной стресс-эхокардиографии составило в среднем 65 ± 30 секунд, а при записи 4D стресс-эхокардиографии составило 16 ± 3 с., а время визуальной оценки локальной сократимости миокарда 176 ± 63 с. и 91 ± 5 с. соответственно (Badano L.P. et al., 2010). Помимо этого, при оценке индекса локальной сократимости при применении 4D

метода значение было выше, чем при применении 2D стресс-эхокардиографии; в связи с этим при сравнении первого и второго метода чувствительность составила 87% и 78% (Badano L.P. et al., 2014).

Ограничением четырехмерной эхокардиографии является неудовлетворительная визуализация эндокарда <80 %. В таких случаях Европейским обществом кардиологов рекомендовано проведение эхокардиографии с использованием контрастных веществ (Терещенко С.Н. и соавт., 2020; Hoffmann R. et al., 2005; Hoffmann R. et al., 2014).

По данным различных литературных источников оценка сегментарной продольной деформации миокарда в сочетании с визуальной оценкой регионарной сократимости миокарда во время проведения стресс-эхокардиографии повышает ее информативность (Барабаш О.Л. и соавт., 2020).

Предложено несколько алгоритмов использования аденозина в качестве препарата для фармакологической нагрузочной пробы. Способы введения препарата различны – непосредственно в бассейн коронарных артерий или внутривенно в периферическую или центральную вену. Рекомендуются различные дозировки препарата от 15 до 600 мкг. Время введения препарата варьирует от 3 до 14 мин. Время регистрации показателей во время фармакологической пробы тоже отличается и варьирует от 1 до 5 мин (Miyazono Y. et al., 1998). Аденозин является мощным вазодилататором в большинстве сосудистых бассейнов, за исключением почечных афферентных артериол и печеночных вен, где он вызывает вазоконстрикцию. Его коронародилатирующий эффект используется при стресс-эхокардиографии. Эффекты аденозина обусловлены активацией аденозиновых рецепторов A_1 (ингибируют аденилатциклазу) и A_2 (активируют аденилатциклазу). A_1 рецепторы доминируют в миокарде, в то время как, A_2 находятся в коронарных артериях, в эндотелии и гладкомышечных клетках. Механизм расширяющего действия на коронарные артерии связан с повышением проводимости для K^+ и подавлением вызванного цАМФ входа Ca^{2+} в клетку. Результатом этого является релаксация гладкой мускулатуры стенок сосудов. Кардиоваскулярные эффекты аденозина различны в зависимости от дозы. В малых дозах вызывается угнетение

вагуса, что сопровождается повышением частоты сердечных сокращений. В больших дозах происходит угнетение синусового узла и атриовентрикулярной проводимости, возникают брадикардия и атриовентрикулярная блокада. Посредством симпатической стимуляции, развивается вазодилатация во всех сосудистых регионах, кроме почечных прегломерулярных артериол (Jacobson K.A. et al., 2009).

Трансформация АТФ представлена на рисунке 2. АТФ быстро превращается в АМФ при участии внеклеточной эктонуклеотиддифосфорилазы, АМФ быстро трансформируется в аденозин при участии экто-5'-нуклеотидазы.

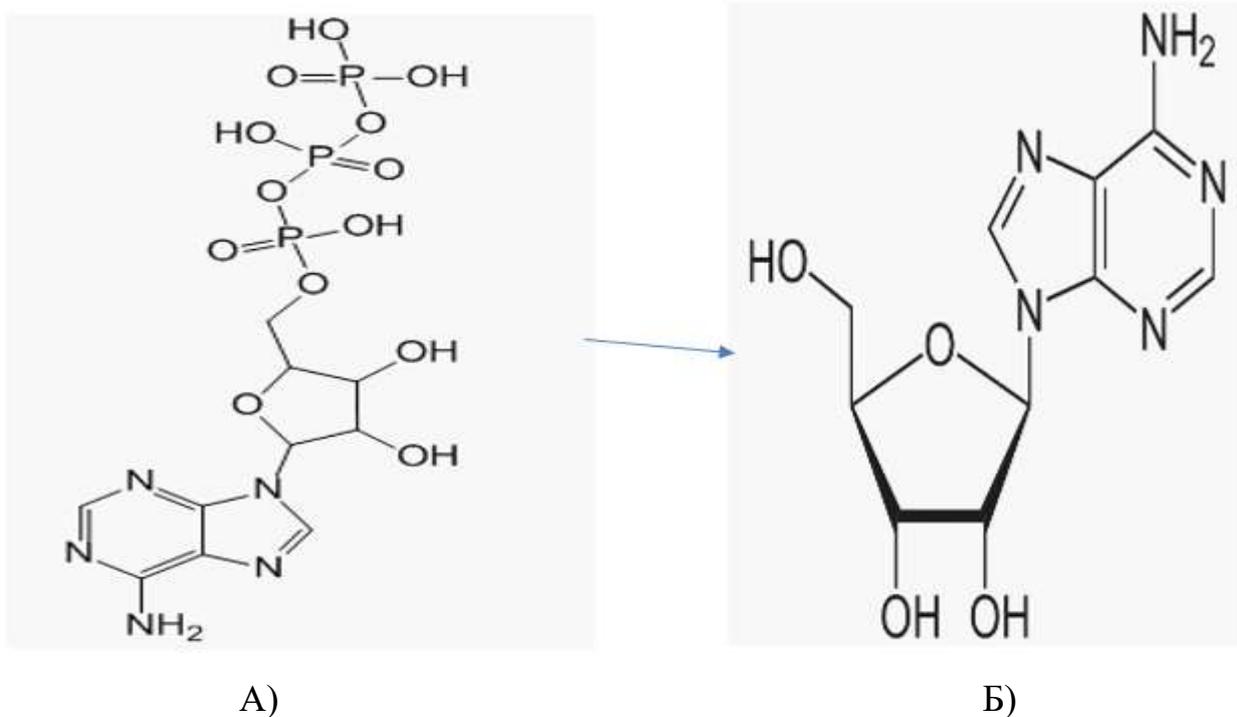


Рисунок 2 – Трансформация аденозинтрифосфата
Примечание: А) Аденозинтрифосфат; Б) Аденозин

1.5 Стандартные эхокардиографические показатели ремоделирования левого желудочка

Наиболее важными прогностическими факторами ремоделирования левого желудочка после инфаркта миокарда до настоящего времени считались масса ЛЖ;

объем ЛЖ и ФВ обычно оценивались с помощью двухмерной эхокардиографии. Ограничениями этой методики является то, что вычисление объема возможно только с помощью использования расчетных методов, основанных на предположительной геометрической форме ЛЖ. За последние 20 лет эхокардиография позволила визуализировать анатомию сердца и его функциональные характеристики в трехмерной плоскости обзора. Одним из важных приспособлений явилось внедрение расчета индекса сферичности (ИС), который показал свои преимущества как наиболее ранний маркер ремоделирования ЛЖ после инфаркта миокарда (Karuzas A. et al., 2019).

Около 30 лет назад благодаря появлению трехмерной эхокардиографии стал использоваться ИС для количественной оценки изменения геометрии ЛЖ. Впервые в работе Tomlinson было упомянуто о том, что ремоделирование ЛЖ связано не только с утолщением миокарда вследствие повышения давления наполнения ЛЖ, а с приобретением более округлой, а не эллипсоидной формы ЛЖ (Tomlinson CW. 1987).

Далее в работах ИС использовался для дифференцирования пациентов с ремоделированием левого желудочка и без после инфаркта миокарда (Олейников В.Э. и соавт, 2022). В метаанализе D. Zeng включающим 1064 пациента и отражающим результаты работ с 1990 до 2016 г., говорится о том, что ИС у пациентов с эксцентрическим ремоделированием был достоверно выше, чем у контрольной группы (95% ДИ:0,78-1,10). Статистически значимых различий не было обнаружено в контрольной группе и у пациентов с концентрической гипертрофией (95%ДИ: -0,89 – 0,16) или миокардиальным повреждением (95% ДИ: -0,13 - 0,41) (Zeng D. et al., 2017).

При исследовании характера ремоделирования у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом авторами изучались параметры доплерографии. Характерными признаками ремоделирования левого желудочка, которые приводят к сердечной недостаточности отмечены - снижение максимальной скорости потока раннего диастолического наполнения и уменьшение скорости потока раннего предсердного наполнения (Осипова О.А. и соавт., 2007).

1.6 Определение транзиторного ремоделирования левого желудочка

Для определения значимости стенозов при коронарной болезни сердца используется позитронно-эмиссионная томография с изучением перфузии миокарда. Существующий количественный метод для расчета коэффициента транзиторной ишемической дилатации во время стресс-теста позволяет выявлять тяжелую коронарную болезнь сердца (Motwani M. et al., 2016). Тем не менее даже с использованием таких высокочувствительных методик требуется количественная оценка перфузионных нарушений, а не визуальная оценка преходящих изменений перфузии. Американским обществом радиологов рекомендовано использовать полуколичественные методики изучения перфузии и транзиторной дилатации на фоне стресс-теста с учетом клинических данных, рассчитанные с помощью алгоритма с использованием машинного обучения (Arsanjani R. et al., 2013).

1.7 Ультразвуковые предикторы сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Согласно рекомендациям американской ассоциации кардиологов 2022 года сердечная недостаточность определяется как клинический синдром, возникающий в результате структурных и функциональных нарушений, приводящих к изменениям наполнения ЛЖ или изгнания крови. Особое внимание уделено бессимптомным стадиям сердечной недостаточности А и В, определяемых как риск развития сердечной недостаточности и предсердной недостаточности.

Основой патофизиологии сердечной недостаточности с сохраненной ФВ является дисфункция эндотелия коронарных артериол, как при ИБС, так и в отсутствии подтвержденного диагноза (Paulus W.J. et al., 2013). Для выявления наиболее ранних изменений сократимости левого желудочка у пациентов без клинических симптомов, но имеющих высокий риск развития сердечной недостаточности рекомендована оценка GLS (Redfield M.M., 2017). По данным эпидемиологических исследований распространенность ХСН в РФ в среднем

составляет 7%. Средняя годовая смертность среди с пациентов с ХСН I-IV ФК составляет 6 %, а при клинически выраженной ХСН – 12%. Не менее 50% пациентов с ХСН имеют сохранную ФВ ЛЖ (Терещенко С.Н. и соавт., 2020). ИБС является одной из причин систолической ХСН. Изменения, развивающиеся в кардиомиоцитах и в межклеточном пространстве, приводят к ремоделированию левого желудочка, то есть изменению его формы и сократимости. Вначале симптомы сердечной недостаточности могут быть менее выраженными, с течением времени могут прогрессировать, даже в отсутствии явных повторных повреждений (Donal E. et al., 2016; Paulus W.J. et al., 2018). Согласно клиническим рекомендациям по ХСН сердечную недостаточность с сохраненной ФВ характеризуют комплекс клинических и лабораторных симптомов, в частности, эхокардиографических - гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и/или увеличение левого предсердия (УЛП), а также диастолическая дисфункция. В рекомендациях по определению диастолической дисфункции отмечено, что изменения глобальной продольной деформации (GLS) и снижение скорости потока легочных вен (s^{\prime}) могут рассматриваться как индикаторы миокардиальной дисфункции у пациентов с сохраненной ФВ (Naguech S.F. et al., 2016).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Клиническая характеристика групп обследованных

Исследование выполнено на базе кафедры и отделения ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России в период с 2018 по 2024 гг. В исследование были включены пациенты кардиохирургического отделения центра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Критериями включения в исследование были:

- 1) диагноз – ИБС, стенокардия напряжения II-III функционального класса, перенесшие инфаркт миокарда (более 6 месяцев назад) и/или без инфаркта миокарда в анамнезе;
- 2) нормальные показатели ФВ при стандартном эхокардиографическом исследовании, (ФВ ЛЖ (> 50%));
- 3) подтвержденная клиническими данными хроническая сердечная недостаточность I-III функционального класса.
- 4) окклюзии или стенозы более 60% коронарных артерий, подтвержденные ангиографией коронарных артерий.
- 5) регулярный синусовый ритм на электрокардиограмме, отсутствие признаков нарушения проводимости.

Критериями исключения из исследования были:

- 1) диагноз – ИБС, нестабильная стенокардия и/или острый инфаркт миокарда (острые тромботические окклюзии коронарных артерий).
- 2) сниженная ФВ ЛЖ <50%.
- 3) сердечная недостаточность IV функционального класса.
- 4) фибрилляция предсердий по данным электрокардиографии,
- 5) атриовентрикулярная блокада I-III степени.

Пациенты с ИБС были разделены на две группы. В первую группу вошли 24 пациента, средний возраст которых составил 58 лет (95%ДИ: 55,27-60,72), с

диагнозом ИБС, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), функциональный класс I - III по NYHA (Нью-Йоркской ассоциации кардиологов) (Приложение А); во вторую группу - 24 пациента, средний возраст которых составил 60,2 (95%ДИ: 57,53-63,04), с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения II-III функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, ХСН ФК I-III (NYHA). Диагностика класса функциональной недостаточности формировалась на основе жалоб пациентов, данных физикального осмотра, а также пробы с шестиминутной ходьбой (Приложение Б). Пациенты с IV функциональным классом не были включены в исследование, так как имели сниженную ФВ. Повышение уровня лабораторных маркеров сердечной недостаточности, таких как предшественник «мозгового» натрийуретического пептида (Pro-BNP) не было включено в исследование в связи с отсутствием технической возможности на базе клиники. Сопутствующая патология была представлена гипертонической болезнью (75%), пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (32%), сахарным диабетом (26%), бронхиальной астмой (11%). В первую и вторую группы были включены только пациенты с подтвержденным коронароангиографией поражением коронарных артерий (окклюзии и стенозы более 60%). Коронароангиография выполнялась в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения центра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России на ангиографическом комплексе с С-дугой Arcadis Avantic (Siemens, Германия).

В третью контрольную группу вошли 23 человека без анамнестических, клинических и инструментально подтвержденных признаков ИБС и другой патологии сердца, средний возраст их составил 40,2 (95%ДИ: 26,53-55,12). Всего в исследовании приняли участие 71 человек. На рисунке 3 представлены распределения групп по возрасту.

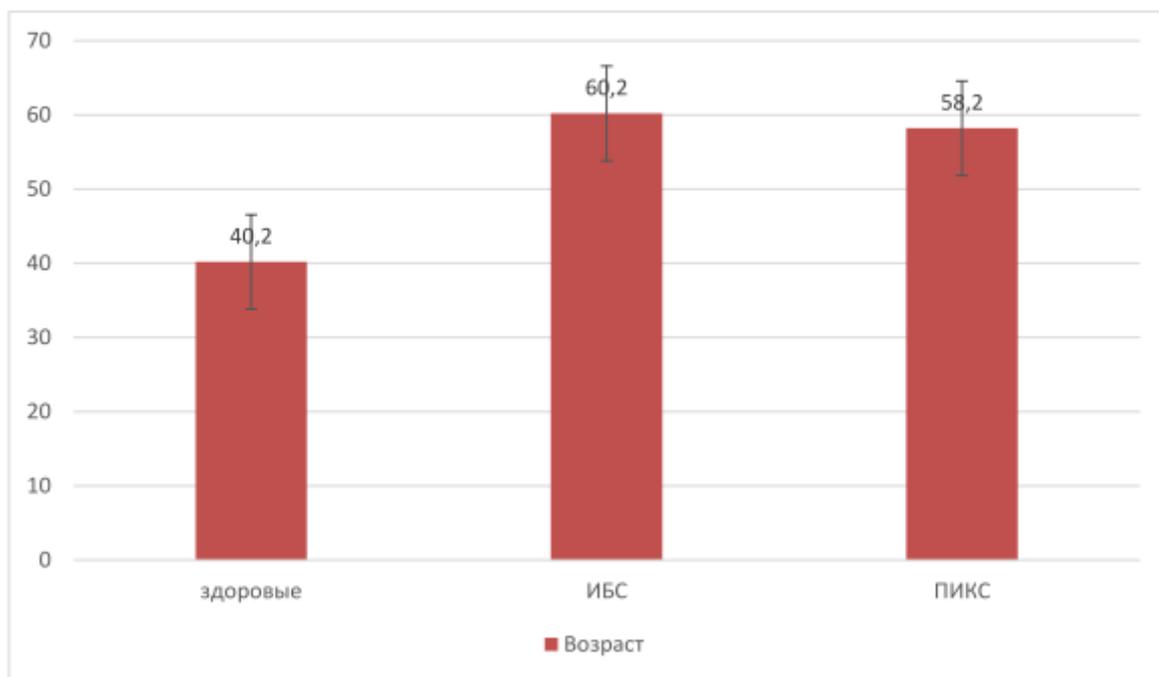


Рисунок 3 – Распределение групп по возрасту

Примечание: Ось ординат – возраст, лет. Ось абсцисс - здоровые – здоровые; ИБС – пациенты с ИБС, без инфаркта миокарда в анамнезе; ПИКС – пациенты с ИБС, перенесшие инфаркт миокарда

2.2 Дизайн эксперимента и использованные приборы

Всем лицам, включенным в исследование, выполнена 4D стресс-эхокардиография с АТФ на эхокардиографе GE (General Electric, USA) Вивид E95, изображенном на рисунке 4. Регистрация показателей выполнялась 4D датчиком. Полуавтоматическая обработка результатов проводилась посредством активации программ 4D LVQ и AFI.



Рисунок 4 – Ультразвуковой сканер Вивид Е 95 с 4VC датчиком

С помощью 4D сканирования получены данные о структуре и функции ЛЖ (КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ, ИС, визуальная оценка локально сократимости), а также показатели глобальной и сегментарной деформации. Помимо продольного (LS), нами были изучены циркулярный (CS), радиальный (RS), стрейн по площади (AS), а также скручивание (Twist) и вращение (Rot). Все показатели регистрировались в покое, на пике нагрузочной пробы и после нагрузки. Регистрация показателей осуществлялась с помощью новейшей технологии speckle-tracking эхокардиографии.

Диагностическая процедура проводилась в лаборатории в отделении ультразвуковой диагностики. Всем пациентам проводился мониторинг АД, ЧСС. 12-канальная ЭКГ регистрировалась с помощью прибора ECG600G. В команду,

осуществляющую процедуру, входили врач ультразвуковой диагностики, врач-кардиолог или врач-реаниматолог, медсестра.

На рисунке 5 изображено сохраненное исследование пациента №10 (Приложение 4), которое включает в себя как двухмерные сканы и видеопетли, так и четырехмерные изображения до проведения автоматической обработки и расчета.



Рисунок 5 –Снимок экрана с полученными изображениями при сканировании в 2D-режиме и 4D-режиме на приборе Вивид E95

2.3 Протокол проведения стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом

В исследовании был использован протокол проведения трехмерной стресс-эхокардиографии в реальном масштабе времени с АТФ. По разработанному ранее на кафедре протоколу, представленному схематично на рисунке 6, На АТФ 1% вводили со скоростью 140 мкг/кг/мин внутривенно микроструйно в периферическую вену. При неинвазивном измерении артериального давления

контрольной точкой считалось снижение систолического артериального давления (САД) не менее, чем на 5 мм рт. ст. от исходного. При повышении САД или неизменном САД продолжалось увеличение дозы сначала до 175 мкг/кг/мин, а затем до 210 мкг/кг/мин. При достижении гемодинамического эффекта в виде снижения САД более, чем на 5 мм рт. ст. производилась регистрация эхокардиографических показателей на пике нагрузочной пробы. Затем после прекращения введения препарата через 5 минут повторно регистрировались все эхокардиографические показатели после пробы. Все показатели были рассчитаны в трех контрольных точках: 1 - исходные показатели, 2 - показатели на пике нагрузочной пробы, 3 - через пять минут после прекращения введения препарата (с оценкой степени восстановления исходных показателей).

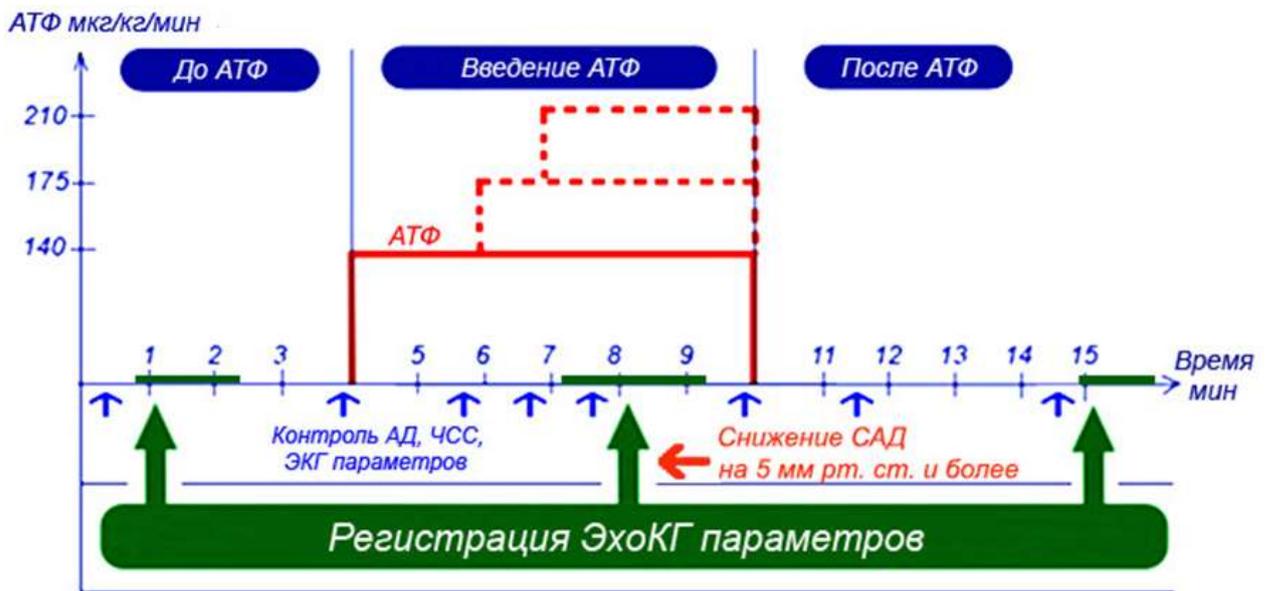


Рисунок 6 – Алгоритм стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом (Неласов Н.Ю. и соавт., патент на изобретение РФ № 2688441 от 21.05.2019 г.)
Примечание: Ось ординат – скорость введения препарата АТФ в мкг/кг/мин. Ось абсцисс – время проведения пробы. АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ - эхокардиография

Данный алгоритм разработан для проведения стресс-тестов на основе вазодилатационного эффекта. АТФ, как и аденозин, в качестве фармакологического стресс-агента используется для индукции транзиторной

ишемии с последующим исчезновением эффекта по окончании введения препарата. При введении АТФ происходит вазодилатация и помимо гиперемии миокарда развивается снижение АД и учащение ЧСС, как проявление системной реакции. Снижение систолического артериального давления САД на 5 мм рт. ст. и более, по нашим наблюдениям, является маркером достижения эффективной коронарной вазодилатации.

На рисунке 7 представлена динамика показателей САД во время проведения фармакологической пробы с АТФ на пике нагрузочной пробы и в покое перед проведением пробы. Все обследованные были разделены на 2 группы. 1 группа – пациенты с ИБС, 2 группа – здоровые добровольцы. У всех пациентов и у здоровых лиц был достигнут гемодинамический эффект. АД снижалось в среднем на 14 мм рт. ст. (95%ДИ: 10,13-17,23) в группе пациентов с ИБС и на 12 мм рт. ст. (95%ДИ: 10,23-16,21) у здоровых лиц.

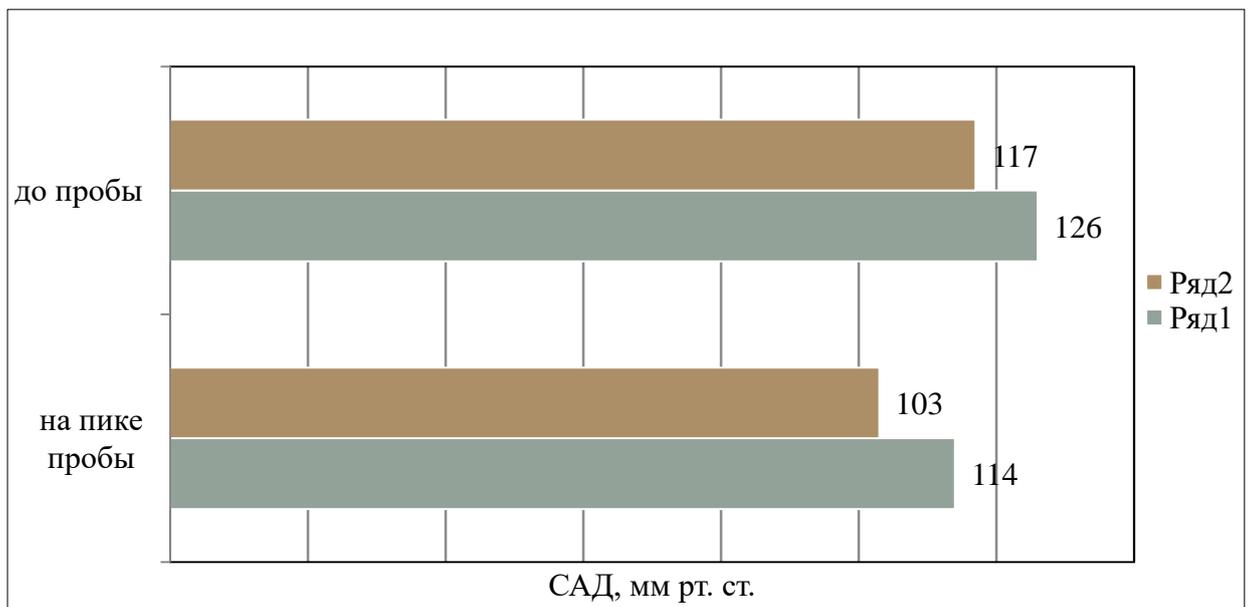


Рисунок 7 – Изменение САД во время стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом

Примечание: Ряд 2 – пациенты с ИБС. Ряд 1 – контрольная группа. САД- систолическое артериальное давление, мм рт. ст.

Дополнительным гемодинамическим маркером достижения эффективной вазодилатации является повышение ЧСС не менее, чем на 5 уд. в мин. при условии

сохранения синусового ритма и отсутствия признаков нарушения атриовентрикулярное проводимости.

На рисунке 8 проиллюстрировано повышение ЧСС у пациентов с ИБС с 68 до 75, на 7 ударов в минуту (95% ДИ: 6,5 – 13,3), во второй группе здоровых лиц также регистрировалось повышение ЧСС с 86 до 98 ударов в минуту на 12 (95% ДИ: 10,5 – 21, 15).

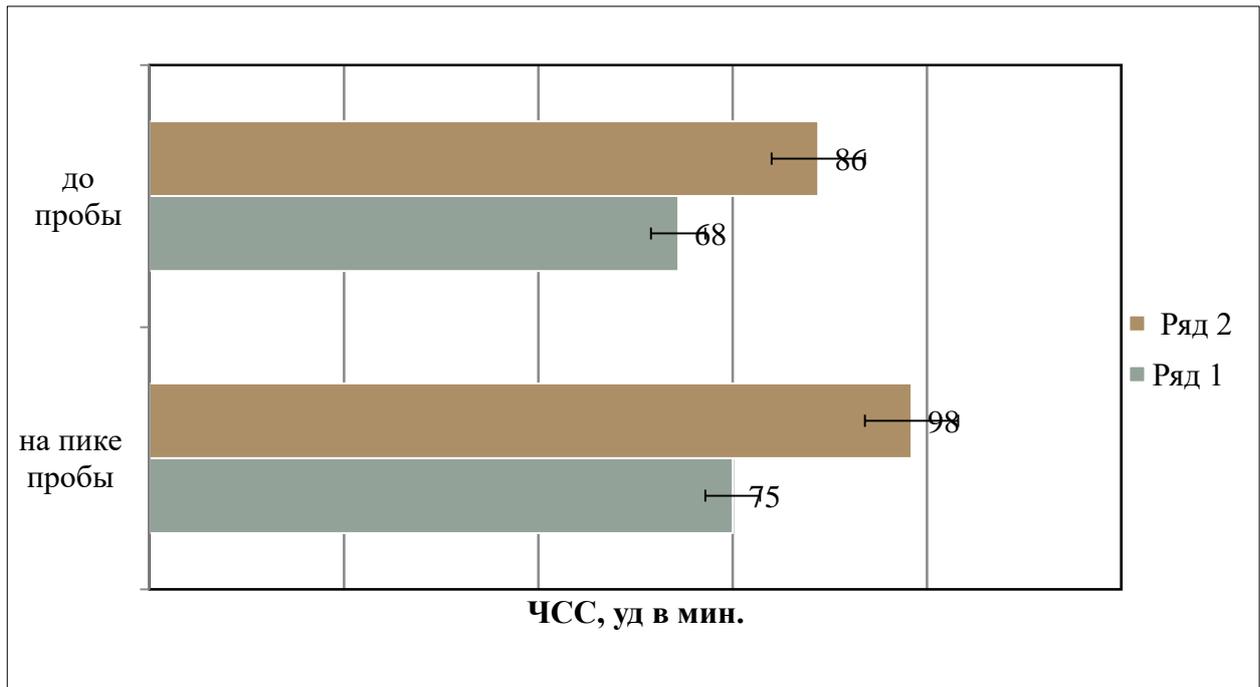


Рисунок 8 – Изменение ЧСС во время стресс-эхокардиографии с АТФ.
Примечание: Ряд 1 – пациенты с ИБС. Ряд 2 – контрольная группа. ЧСС – частота сердечных сокращений, уд. в мин.

Помимо этого, во время проведения пробы мы обращали внимание и на так называемые малые клинические проявления вазодилатации, которые являются дополнительными маркерами, указывающими на достижение стадии субмаксимальной гиперемии миокарда, адекватной вазодилатации. К таким клиническим маркерам гиперемии можно отнести появление чувства жара, покраснение лица, тяжесть в голове, онемение в шее, чувство кома в горле, затруднения при дыхании, неприятные ощущения в животе и в спине.

Во время нашего исследования малые клинические проявления вазодилатации при проведении стресс-эхокардиографии наблюдались у 84%

испытуемых. Указанные симптомы в большинстве случаев легко переносятся пациентами и обычно исчезают в течение нескольких минут после окончания введения На АТФ 1% - 10,0 мл и не требуют введения антидота. В одном случае у пациентки развилась одышка и чувство нехватки воздуха, что потребовало введения антидота – раствора эуфиллина 2,4 % - 10,0 мл. Приступ был купирован. На ЭКГ не регистрировались ни нарушения ритма сердца и проводимости, ни ишемические изменения.

У 16% обследуемых побочные эффекты отсутствовали, а у 84% обследуемых, как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с ИБС было выявлено наличие малых клинических проявлений. Это позволяет сделать промежуточный вывод о том, что малые клинические проявления безопасны и не являются клиническими эквивалентами стенокардии.

При проведении нагрузочной пробы обязательным условием мониторинга являлось постоянная регистрация II отведения ЭКГ на ультразвуковом сканере, а также снятие 12-канального ЭКГ в конечных точках исследования, а также при появлении клинических симптомов стенокардии. У всех 71 обследуемых не возникло ни одного случая значимой депрессии сегмента ST более 2 мм и AV-блокады II-III степени. Во время фармакологической нагрузки АТФ у 10 % обследуемых были выявлены симптомы стенокардии, которые купировались после прекращения введения препарата. У 90% симптомов стенокардии не возникло.

Симптомы стенокардии появились во время выполнения нагрузочной пробы только у пациентов с ИБС. Причем в 2 раза чаще встречались у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Таким образом при проведении нагрузочной пробы с вазодилататором у 17% пациентов, перенесших инфаркт миокарда, возникали симптомы стенокардии.

Данное наблюдение позволило сформулировать гипотезу, согласно которой у пациентов с ИБС, перенесших инфаркт миокарда при проведении нагрузочной фармакологической пробы можно выявить изменения эхокардиографических признаков, которые в дальнейшем могут быть применимы как критерий оценки

развития клинических признаков сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной ФВ.

2.4 Статистический анализ вычисленных параметров

В начале эксперимента для определения объема выборки, достаточной для получения статистически достоверных данных, был выполнен разведочный анализ. Нами была использована номограмма Альтмана.

Для определения характера распределения данных использован критерий согласия Колмогорова-Смирнова. В последующем для сравнения выборок с ненормальным распределением использован непараметрический критерий Краскера-Уоллеса. Критерий Краскера-Уоллеса - альтернативный метод однофакторному дисперсионному анализу, так как он является непараметрическим. Этот метод определяет влияние факторов на средние значения нескольких выборок. Инструмент позволяет оценить различия между выборками. Нулевая гипотеза (H_0) означает, что каждая группа имеет одинаковой распределение величин в популяции, альтернативная (H_1) гипотеза предполагает разное распределение. Соответственно при альтернативной гипотезе влияние фактора есть. При превышении критического значения фактора с уровнем значимости менее 0,05 принимается альтернативная гипотеза. Для определения корреляционных связей между признаками в группе был выбран критерий Спирмена, предназначенный для работы с выборками, не превышающими 100 случаев. При поиске индивидуальных связей параметров деформации с ФК СН и создании формулы для расчета критерия ремоделирования применен метод множественной регрессии. Определение оптимальной точки отсечения и получения критерия ремоделирования производилось с помощью ROC – анализа.

Для статистического анализа использовались программы: Statistica 10 (США), IBM SPSS STATISTICS (США), MedCalc (Бельгия).

2.5 План исследования

После определения методов, применяемых в эксперименте, был сформулирован план исследования, который представлен на рисунке 9.

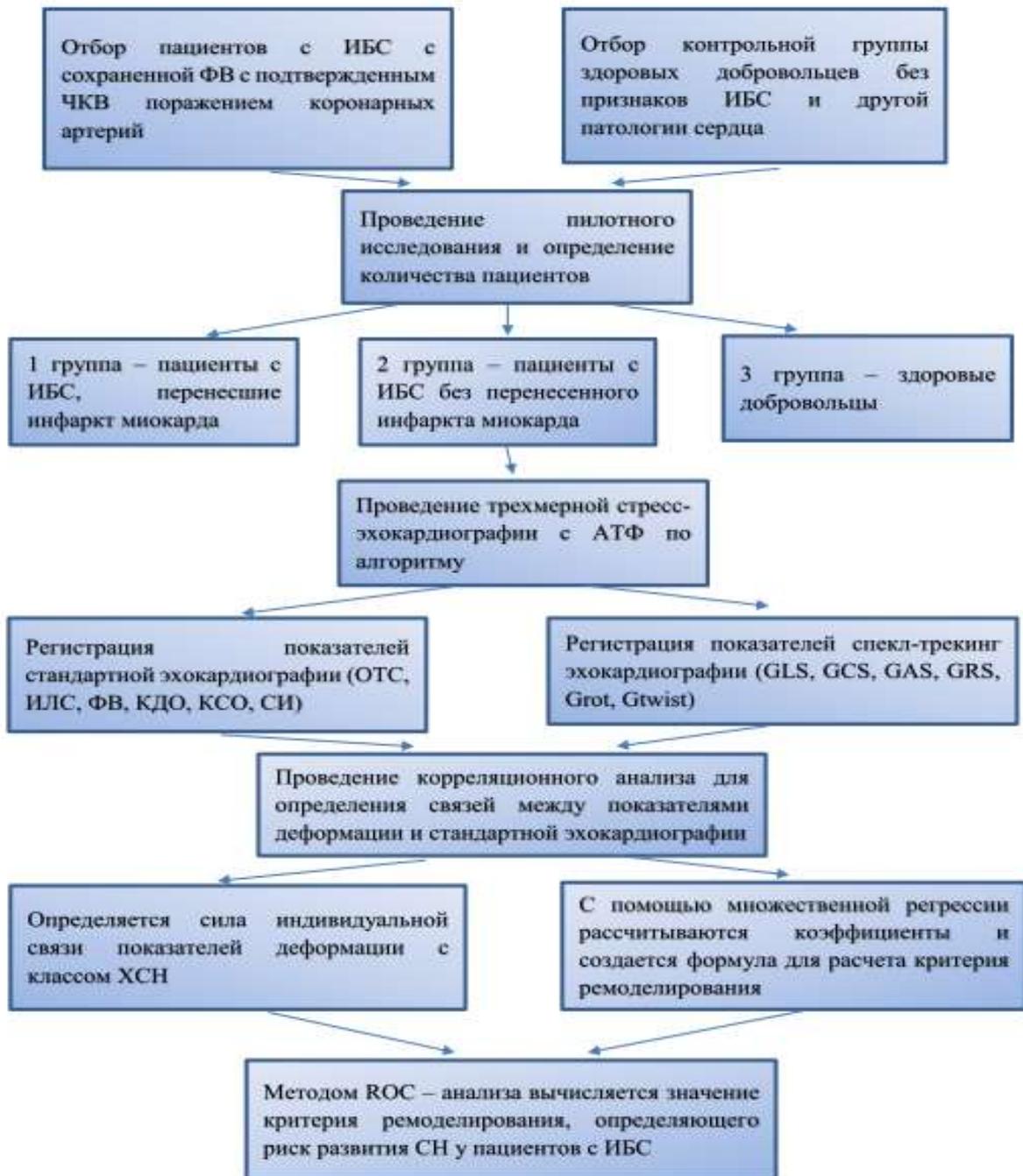


Рисунок 9 – План диссертационного исследования

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА. ПОСТРОЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РАСЧЕТА КРИТЕРИЯ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

3.1 Описательный анализ показателей деформации, полученных с помощью фармакологической нагрузочной пробы

Согласно данным литературы нормативные показатели деформации различны для разных приборов и производителей. Существует также разброс в значениях при использовании разных методов на одном ультразвуковом сканере, а именно, четырехмерное и двухмерное сканирование. Нами были изучены параметры деформации при 4D сканировании вначале у здоровых добровольцев при проведении стресс-эхокардиографии с Na аденозинтрифосфатом. Выполнен анализ основных характеристик: средних с 95% доверительным интервалом и медиан с межквартильным интервалом. Затем полученные значения показателей деформации и стандартных характеристик ЭхоКГ, полученных методом 4D сканирования сравнивались с идентичными параметрами у пациентов с ИБС. Способ осуществлялся путем сканирования левого желудочка сердца из апикальной позиции. За один сердечный цикл одновременно обрабатываются сканы в стандартных пятикамерной, четырехкамерной и двухкамерной позициях. При 4D сканировании выбирается оптимальное разрешение и частота кадров не менее 30 в минуту. Отобраны пациенты с оптимальной визуализацией эндокарда, позволяющей технически выполнять оценку показателей деформации левого желудочка. В данном исследовании проводился анализ показателей деформации, полученных методом тканевого следа. Наш выбор был сделан на основании того, что данная угол-независимая современная методика более достоверно способна оценивать сложные механизмы функции изгнания миокарда ЛЖ. Для проведения

анализа были рассчитаны средние значения всех показателей деформации и их 95% доверительные интервалы. Затем для проведения дальнейшего анализа были рассчитаны дельты средних показателей в группах во время и до проведения нагрузочной пробы. Дельтой мы считали разность средних показателей деформации у пациентов из каждой из трех групп. Были выделены показатели у группы здоровых лиц, их динамика во время проведения фармакологической нагрузки. Дельты основных показателей у здоровых лиц были сохранены как нормативные показатели для данного сканера и метода. Рассчитанные показатели приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Дельты средних показателей стандартной эхокардиографии и показателей деформации ЛЖ у пациентов с ИБС и здоровых лиц на приборе GE Vivid E95 при проведении 4D СЭхоКГ с АТФ.

Дельты (Δ) показателей ЭхоКГ	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Δ КДО, мл	7,077273	-6,77717	2,125
Δ КСО, мл	7,227273	2,907609	-1,875
Δ ФВ, %	-5,40909	-4,70833	2
Δ ЧСС, уд. в мин.	5,045455	5,769928	10,375
Δ УО, мл	-4,40909	-9,73007	4
Δ МОК, мл в мин.	-0,02727	-0,19493	1,125
Δ ИС	-0,00909	0,002174	-0,0163
Δ GLS, %	0,5	0,543478	-2,2
Δ GCS, %	0,333333	-0,31818	-0,5
Δ GAS, %	0,352941	0,236822	-1,27059
Δ GRS, %	1,190476	1,588745	1,625
Δ GRot, град.	1,719048	0,52879	-0,6
Δ GTwist, град/см	-0,09048	0,446753	-0,2125

Примечание: Группа 1 – Пациенты с ИБС, перенесшие инфаркт миокарда. Группа 2 – Пациенты с ИБС без инфаркта миокарда. Группа 3 – Здоровые добровольцы. Δ КДО, мл – разность средних показателей КДО на пике пробы и до пробы. Δ КСО, мл – разность средних показателей КСО на пике пробы и до пробы. Δ ФВ, % – разность средних показателей ФВ на пике пробы и до пробы. Δ ЧСС, уд. в мин. – разность средних показателей ЧСС на пике пробы и до пробы. Δ УО, мл – разность средних показателей УО на пике пробы и до пробы. Δ МОК, мл в мин. – разность средних показателей МОК на пике пробы и до пробы. Δ ИС – разность средних показателей ИС на пике пробы и до пробы. Δ GLS, % – разность средних показателей GLS на пике пробы и до пробы. Δ GCS, % – разность средних показателей GCS на пике пробы и до пробы. Δ GAS, % – разность средних показателей GAS на пике пробы и до пробы. Δ GRS, % – разность средних

показателей GRS на пике пробы и до пробы. Δ GRot, град. – разность средних показателей GRot на пике пробы и до пробы. Δ GTwist, град/см – разность средних показателей GRot на пике пробы и до пробы

В дальнейшем в нашей работе мы сравнивали показатели деформации у пациентов разных групп в исходном состоянии и на пике нагрузки, а также динамику этих показателей и связь с клиническими проявлениями стенокардии и/или сердечной недостаточности, а также с параметрами стандартной эхокардиографии.

3.2 Определение объема выборки по данным пилотного исследования

Для определения объема выборки была использована номограмма Альтмана (Наркевич А.Н., 2019). Была рассчитана стандартизованная разность для показателей деформации в группах больных ИБС и группой здоровых лиц для исходных значений и на пике нагрузочной пробы. В пилотном исследовании были использованы данные 50 обследуемых. Для этого были рассчитаны средние арифметические значения признака и стандартное отклонение сравниваемого признака. Уровень мощности $(1-\beta)$ был выбран равным 0,8, уровень значимости $p=0,05$. Были рассчитаны по формуле, представленной ниже, средние показатели стандартизованной разности для всех показателей глобальной деформации (1).

$$\Delta = \frac{2 * (X_1 - X_2)}{\sigma} \quad (1)$$

где X_1 – среднее арифметическое признака в первой сравниваемой группе;

X_2 – среднее арифметическое признака во второй сравниваемой группе;

σ – стандартное отклонение сравниваемого признака

Проведенный анализ основных показателей эхокардиографии и деформации показал, что во всех случаях минимальный объем выборки, достаточный для

получения статистически достоверных выводов не превышает 40 случаев. Результаты расчетов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Исходные показатели у пациентов 3 групп

Показатели	x_1	σ_1	x_2	σ_2	x_3	σ_3	Δ	n
КДО	97,60455	26,46769	112,125	26,86744	120,75	13,0551	0,43	37
ФВ	58,68182	4,38713	61,708	5,427393	64,375	2,68967	0,65	24
ИС	0,331818	0,105771	0,311304	0,080288	0,3775	0,11277	0,68	23
GLS	-10,4545	2,995865	-10,5	3,227486	-19,7	1,18743	4,1	4
GCS	-12,2381	3,753154	-13,3636	4,457328	-19,3	2,83019	1,6	10
GAS	-19,0756	5,825924	-19,615	5,228612	-19,615	4,90963	1,07	15
GRS	28	8,864053	30,36364	11,52683	34,5	8,86002	0,4	39
GRot	3,02381	3,198795	4,995455	3,734663	1,4875	1,59877	1,3	12

Примечание: x_1 – среднее значение показателя у пациентов 1 группы - с ИБС, перенесших инфаркт миокарда. σ_1 – стандартное отклонение показателя у пациентов 1 группы. x_2 – среднее значение показателя у пациентов 2 группы - с ИБС, без перенесенного инфаркта миокарда. σ_2 – стандартное отклонение показателя у пациентов 2 группы. x_3 – среднее значение показателя у пациентов 3 группы здоровых лиц. σ_3 – стандартное отклонение показателя у представителей 3 группы. Δ – стандартизованная разность. n – количество необходимых наблюдений. КДО – конечный диастолический объем, мл. ФВ – фракция выброса, %. ИС – индекс сферичности. GLS – глобальный продольный стрейн. GCS – глобальный циркулярный стрейн. GAS – глобальный стрейн по площади. GRS – глобальный радиальный стрейн, GRot – глобальное вращение

По данным, полученным в исходном состоянии у пациентов 3 групп были рассчитаны показатели стандартизованной разности в исходном состоянии, которая изменялась от 0,43 для сравнения статических показателей конечного диастолического объема до 4,1 при сравнении показателей глобального продольного стрейна. При дальнейшем расчете по формуле найдено минимальное количество исследований, необходимых для получения статистически достоверных результатов. Так, для всех показателей стрейна они находились в диапазоне от 4 до 39 наблюдений.

При расчете основных показателей эхокардиографии и деформации во время проведения нагрузочной пробы: 37 – минимальный объем выборки при сравнении показателей стрейна. Результаты расчетов представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели у пациентов 3 групп на пике нагрузочной пробы

Показатели	x_1	σ_1	x_2	σ_2	x_3	σ_3	Δ	n
КСО	49,36364	15,93038	45,782	16,730	41,375	5,170529	0,402	40
ФВ	53,27273	9,918678	57	7,885044	66,375	1,727534	1,95	8
ИС	0,322727	0,086033	0,313478	0,078663	0,36125	0,091438	0,56	28
GLS	-9,95455	3,66156	-9,95652	3,532191	-21,9	1,920937	4,38	4
GCS	-12,2381	3,753154	-13,6818	4,5864	-19,8	3,1241	1,58	10
GAS	-19,0756	5,825924	-19,3782	5,13142	-26,329	4,364389	1,4	11
GRS	30,123	8,864053	31,9523	12,8132	36,125	6,52758	0,43	37
GRot	4,742857	4,88687	4,46667	3,245999	2,087	1,72732	0,96	17
GTwist	0,590476	0,701643	1,12857	1,720228	0,437	0,487179	0,62	26

Примечание: x_1 – среднее значение показателя у пациентов 1 группы - с ИБС, перенесших инфаркт миокарда. σ_1 – стандартное отклонение показателя у пациентов 1 группы. x_2 – среднее значение показателя у пациентов 2 группы - с ИБС, без перенесенного инфаркта миокарда. σ_2 – стандартное отклонение показателя у пациентов 2 группы. x_3 – среднее значение показателя у пациентов 3 группы здоровых лиц. σ_3 – стандартное отклонение показателя у представителей 3 группы. Δ – стандартизованная разность. n – количество необходимых наблюдений. КСО – конечный систолический объем, мл. ФВ – фракция выброса, %. ИС – индекс сферичности. GLS – глобальный продольный стрейн, %. GCS – глобальный циркулярный стрейн, %. GAS – глобальный стрейн по площади, %. GRS – глобальный радиальный стрейн, %. GRot – глобальное вращение, град. GTwist – глобальное скручивание, град/см.

Как видно из таблицы 3 при проведении стресс-эхокардиографии и сравнении показателей стандартизованная разность варьировала от 0,4 при сравнении конечного систолического объема до 4,4 при сравнении показателей глобального продольного стрейна. При дальнейшем расчете по формуле найдено минимальное количество исследований, необходимых для получения статистически достоверной информации. Так, для всех показателей стрейна они находились в диапазоне от 4 до 37 наблюдений. Так как в ходе работы для сравнения использовались объемные показатели эхокардиографии, такие как КСО

и КДО, нами были учтены и минимальные объемы выборки для этих параметров, что соответствовало 37 и 40 наблюдениям.

На рисунке 10 представлена номограмма Альтмана для показателей стрейна по площади. Слева на оси отмечено значение стандартизованной разности по глобальному стрейну по площади, равное 1,07. Справа на оси отмечена необходимая мощность исследования, равная 0,8. Прямая пересекает область значений с количеством наблюдений 27 с достоверностью 95%. То есть количество исследований $n=27$ является достаточным для получения статистически достоверных результатов.

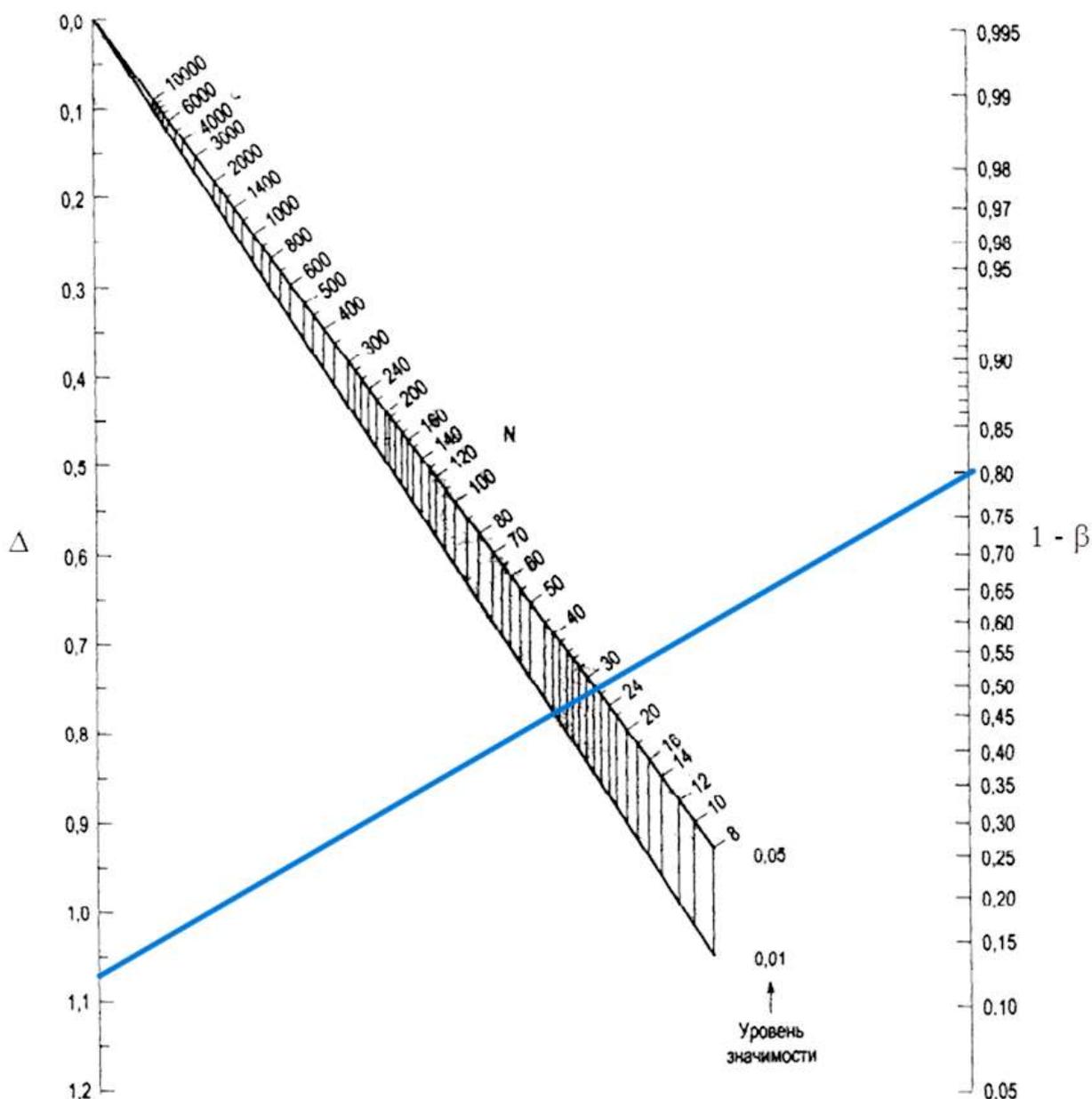


Рисунок 10 – Номограмма Альтмана для стрейна по площади на пике нагрузочной пробы

Примечание: Δ – стандартизованная разница. p – уровень значимости. $1 - \beta$ – мощность исследования. N – количество наблюдений

3.3 Выявление различий показателей деформации в трех группах

При реализации первой задачи исследования обнаружено, что у всех обследованных исходные стандартные ЭхоКГ показатели ФВ, КДО и КСО в покое были в пределах нормативных значений. Это наглядно представлено на рисунке 11. У пациентов, перенесших ИМ - ФВ=58,68, % (95%ДИ: 56,69 – 60,67), КДО 101,13, мл (95%ДИ: 93,1 – 109,13); КСО 42,13, мл (95%ДИ: 37,94 – 46,33), у пациентов с

ИБС без ИМ – ФВ = 61,7, % ((95%ДИ: 59,63 – 64,04), КДО 112,12, мл (95%ДИ: 100,53 – 123,71); КСО 42,87, мл (95%ДИ: 36,74 – 49,00); 3 группа – здоровые добровольцы ФВ = 64,7, % (95%ДИ: 60,52 – 62,98) КДО 113,17, мл (95%ДИ: 106,26 – 120,07); КСО 46,52, мл (95%ДИ: 36,92 – 56,11).

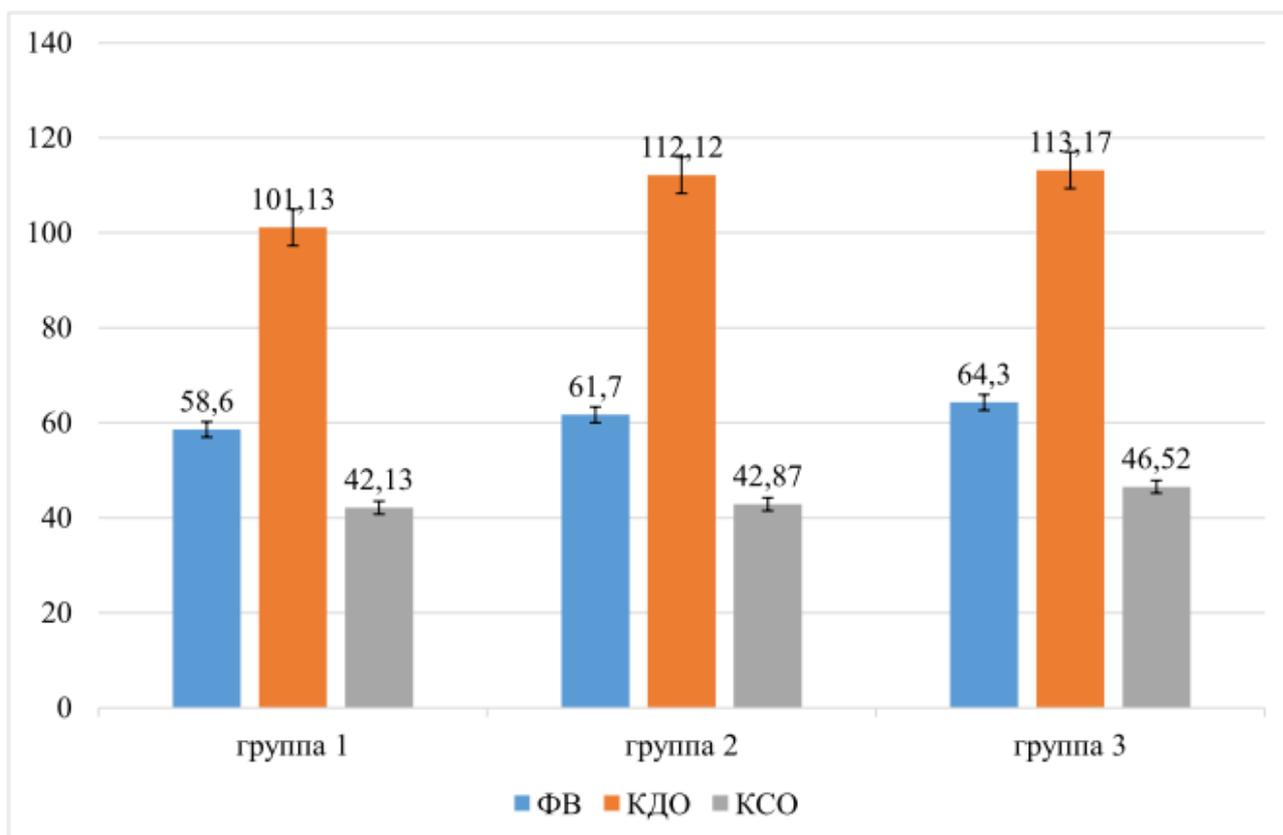


Рисунок 11 – Значения стандартных показателей эхокардиографии в покое
 Примечание: группа 1 - пациенты с ИБС, перенесшие ИМ. группа 2 – пациенты с ИБС, без перенесенного ИМ. группа 3 – здоровые добровольцы. ФВ – фракция выброса, %. КДО – конечный диастолический объем, мл. КСО – конечный систолический объем, мл.

Что касается показателей деформации, то ряд различий обнаруживался у пациентов с ИБС (1 и 2 группа) и у здоровых лиц (3 группа) еще до нагрузочной пробы. При нагрузочной пробе эти различия становились более отчетливыми. На рисунке 12 для примера представлены данные регрессионного анализа совокупности значений GLS до нагрузки и на пике нагрузочной пробы.

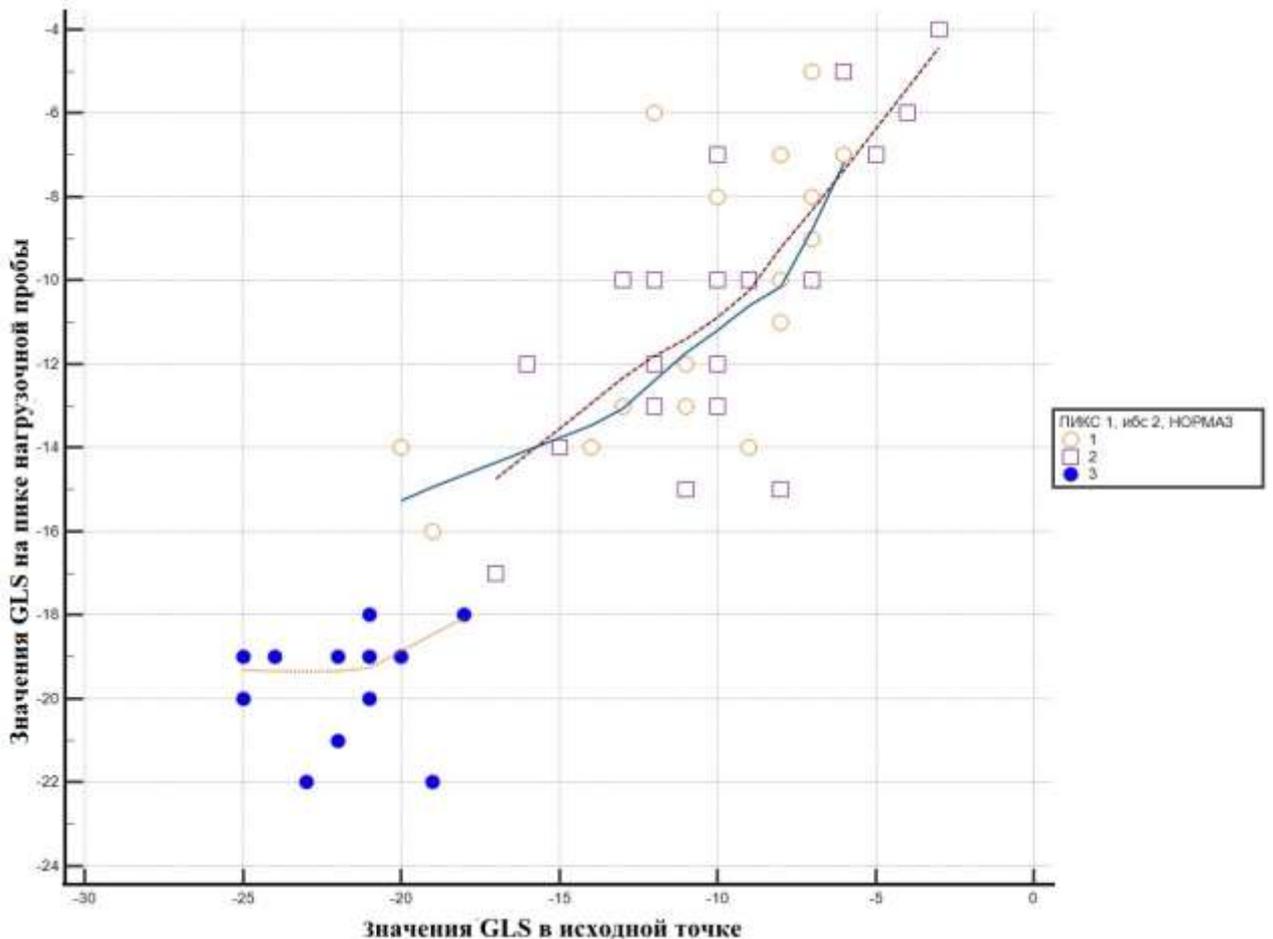


Рисунок 12 – Распределение показателей глобальной продольной деформации у пациентов 3 групп

Примечание: Группа 1 - пациенты с ИБС, перенесшие ИМ. Группа 2 – пациенты с ИБС, без перенесенного ИМ. Группа 3 – здоровые добровольцы. Ось абсцисс – исходный показатель глобального продольного стрейна, %. Ось ординат – показатель глобального продольного стрейна на пике нагрузочной пробы, %

На рисунке 12 показаны значения глобальной продольной деформации до и во время пробы, которые имели следующие значения. GLS 1 = -10,45, % (95% ДИ: -7,4 - -13,7). GLS 2 = -10,5, % (95% ДИ: -7,2 - -13,2). GLS 3 = -19,7, % (95% ДИ: -18,6 - -20,8).

Во время исследования мы вели наблюдение за изменениями как глобальных показателей стрейна, так и сегментарных. При выборе показателей из массива данных для проведения дальнейшей обработки данных и построения гипотезы были выбраны глобальные показатели, которые достоверно изменяются у пациентов с сохраненной ФВ на фоне стресс-индуцированной ишемии. Для

иллюстрации изменений деформационных показателей представлен пример рассчитанных значений глобального вращения пациента с перенесенным ИМ в анамнезе (Приложение Д, № 47). На рисунке 13 представлен исходный показатель вращения, на рисунке 14 – изменение вращения на пике нагрузочной пробы, 15 – значение показателя вращения после прекращения пробы.

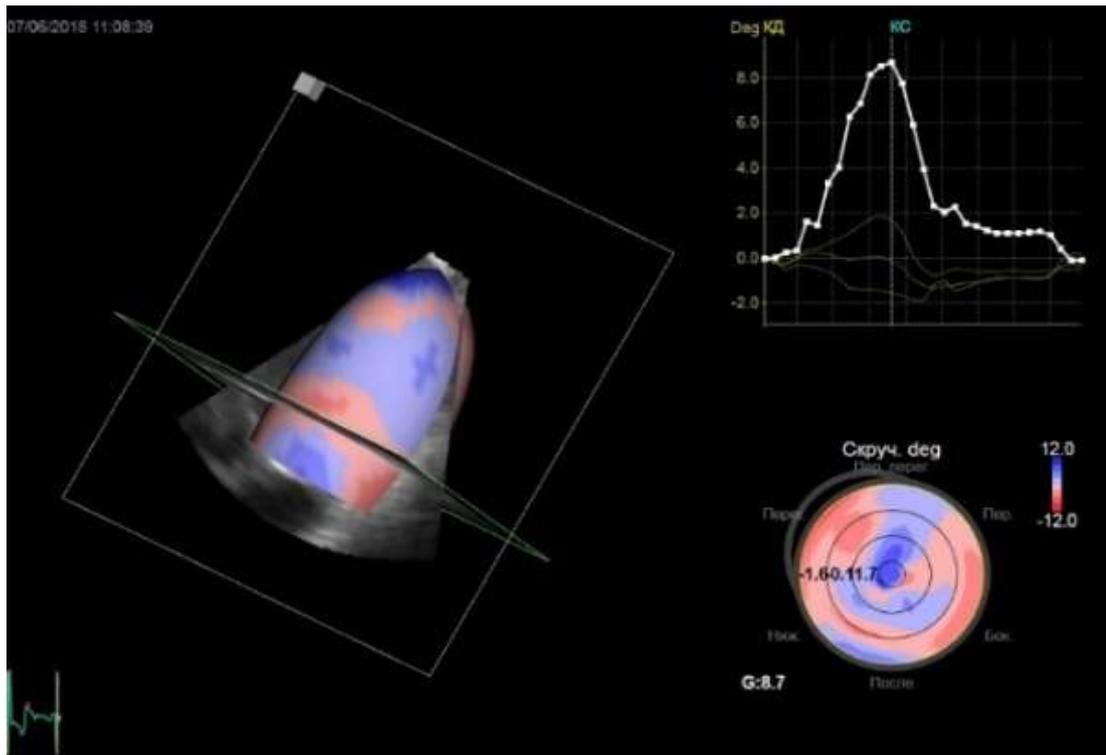


Рисунок 13 – Исходный показатель вращения у пациента с ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом
Примечание: Скруч. deg – вращение, град. G. – глобальное

На рисунке 13 приведены значения деформации пациента с ИБС, ПИКС до введения препарата АТФ. Глобальное вращение (Grot) = 8,7 град; вращение базальных сегментов (BasRot) = -1,6 град.; вращение медиальных сегментов (MedRot) = 0,1 град.; вращение апикальных сегментов (ApicRot) = 1,7 град.

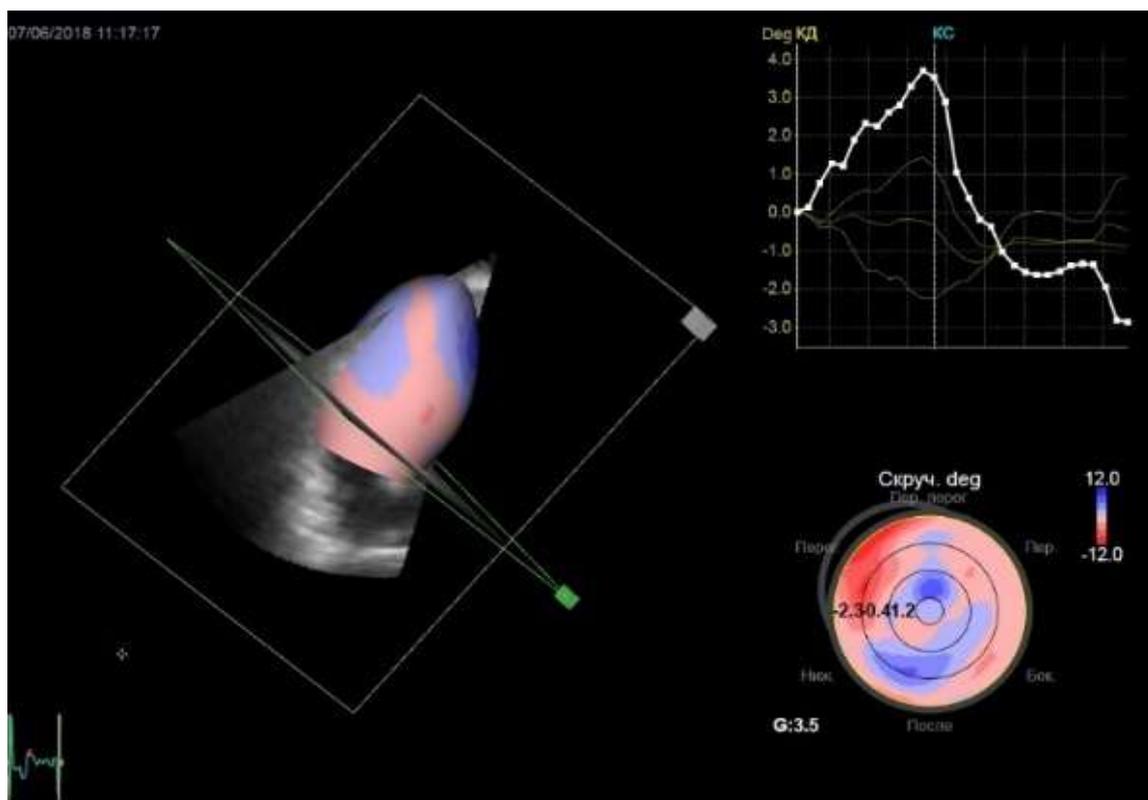


Рисунок 14 – Показатель вращения у пациента с ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом на пике нагрузочной пробы
Примечание: Скруч. deg – вращение, град. G. – глобальное

На рисунке 14 приведены значения деформации пациента с ИБС, ПИКС при достижении вазодилатационного эффекта на фоне введения препарата АТФ. Глобальное вращение (Grot) = 3,5 град; вращение базальных сегментов (BasRot) = -2,3 град.; вращение медиальных сегментов (MedRot) = 0,4 град.; вращение апикальных сегментов (ApicRot) = 1,2 град.

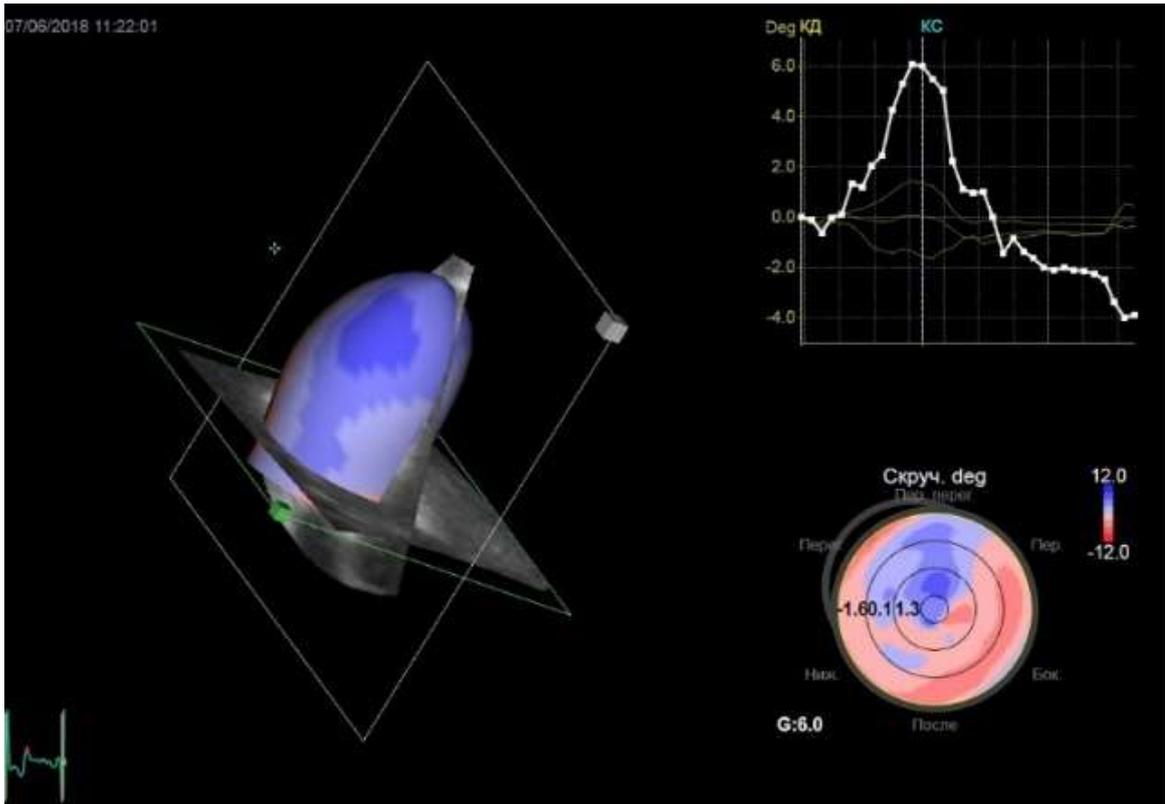


Рисунок 15 – Показатель вращения у пациента с ишемической болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда после проведения пробы
Примечание: Скруч. deg – вращение, град. G. – глобальное

На рисунке 15 приведены значения деформации пациента с ИБС, ПИКС через 5 минут после прекращения введения препарата АТФ. Глобальное вращение (Grot) = 6,0 град.: вращение базальных сегментов (BasRot) = -1,6 град.; вращение медиальных сегментов (MedRot) = 0,1 град.; вращение апикальных сегментов (ApicRot) = 1,3 град.

Таким образом на рисунках 13, 14, 15 наглядно представлены изменения, происходящие с левым желудочком до и во время нагрузочной пробы, его функциональное ремоделирование и снижение амплитуды скручивания ЛЖ, приводящее к изменению функции изгнания.

Показатели вращения и скручивания на пике пробы и их распределения по группам приведено на рисунке 16. На данном графике приведены результаты регрессионного анализа совокупности значений вращения и скручивания до и на пике нагрузочной пробы. Данные показатели значительно различались у пациентов с

ИБС и у здоровых лиц, а на пике нагрузочной пробы наблюдались наибольшие различия в группах с ПИКС и у здоровых лиц – GRot ($p=0,0163$), GTwist ($p=0,036$).

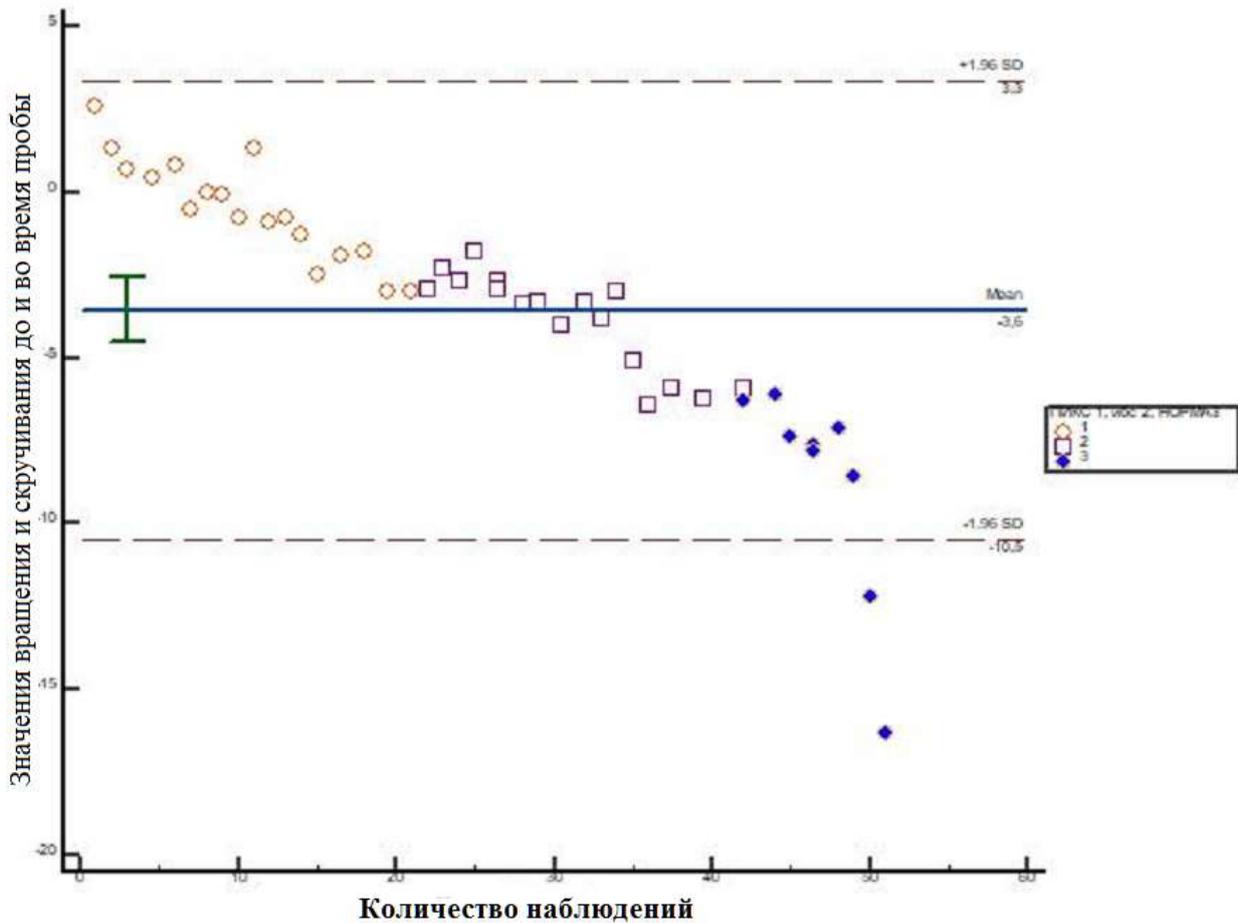


Рисунок 16 – Распределение показателей вращения и скручивания до и на пике нагрузочной пробы в 3 группах

Примечание: 1 группа – пациенты с ИБС, ПИКС, 2 группа – пациенты с ИБС без перенесенного ИМ, 3 группа – здоровые. Ось абсцисс – количество наблюдений.

Ось ординат – полученные методом преобразования значения вращения и скручивания по группам до и во время пробы

Как видно из рисунка 13, 14, 15, 16 для пациентов с ИБС и в первую очередь, перенесших инфаркт миокарда характерно снижение показателей вращения и скручивания во время нагрузочной пробы.

Далее при решении первой задачи исследования для поиска различий в показателях стрейна - критерий Краскера-Уоллеса. Посчитаны показатели χ^2 ($p=0,05$) до пробы и во время пробы с вазодилататором. С помощью данного критерия выделены параметры, позволяющие выявить пациентов с ИБС, с более

достоверным уровнем изменений на пике нагрузочной пробы. В таблице 4 представлены различия, рассчитанные с помощью критерия Краскера-Уоллеса у пациентов с ИБС и здоровых лиц по глобальным параметрам стрейна и стандартных ЭхоКГ признакам.

Таблица 4 – Сравнение исходных эхокардиографических структурных и функциональных показателей левого желудочка в 2 группах (здоровых и больных ИБС) с помощью критерия Краскера-Уоллеса

Показатели деформации	Хи-квадрат (χ^2)	Уровень значимости (p)
ФВ	11,098*	0,003**
КДО	6,528*	0,039**
КСО	0,315	0,361
ИС	0,802	0,672
GLS	31,918*	0**
GCS	15,138*	0**
GAS	6,028*	0,042**
GRS	0,929	0,640
GRot	9,507*	0,008**
GTwist	0,039	0,980

Примечание: критическое значение $F_{(f=1)} = 3,8$, $p = 0,05$. * – значение Хи-квадрат, превышающее критическое. ** – уровень значимости, меньший 0,05. ФВ – фракция выброса. КДО – конечный систолический объем. КСО – конечный систолический объем. ИС – индекс сферичности. GLS – глобальный продольный стрейн. GCS – глобальный циркулярный стрейн. GAS – глобальный стрейн по площади. GRS – глобальный радиальный стрейн. GRot – глобальное вращение. GTwist – глобальное скручивание

В данной таблице показано сравнение исходных показателей у пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС и у пациентов без ИБС и других заболеваний сердца. Значения ФВ ЛЖ отличаются в группах здоровых и больных групп (Хи-квадрат 11,098, $p=0,003$ (95%ДИ: 0,002-0,003)). Значения КДО ЛЖ отличаются в группах здоровых и больных групп (Хи-квадрат 6,528, $p=0,039$ (95%ДИ: 0,035-0,043)). Значения GLS отличаются в группах здоровых и больных (Хи-квадрат 31,918, $p=0,000$ (95%ДИ: 0,000-0,000)). Значения глобального циркулярного стрейна отличаются в группах здоровых и больных (Хи-квадрат 15,138, $p=0,000$ (95%ДИ: 0,000-0,000)). Значения деформации по площади отличаются в группах

здоровых и больных (Хи-квадрат 6,028, $p=0,042$ (95%ДИ: 0,038-0,046)). Показатели вращения отличаются в группах здоровых и больных (Хи-квадрат 9,507, $p=0,008$ (95%ДИ: 0,006-0,010)).

Следующим этапом исследования был расчет различий в показателях при выполнении нагрузочной пробы и наблюдение за динамическими характеристиками этих показателей.

В таблице 5 помимо различий характеристик стрейна и объемных значений стандартной ЭхоКГ на пике нагрузочной пробы выявлены значимые различия в группах по приросту КСО во время пробы, который и является основной характеристикой функционального ремоделирования ЛЖ.

Таблица 5 – Сравнение эхокардиографических структурных и функциональных показателей левого желудочка на пике нагрузки в 2 группах пациентов (здоровых и больных ИБС) с помощью критерия Краскера-Уоллеса

Показатели деформации	Хи-квадрат (χ^2)	Уровень значимости (p)
ФВ	18,037*	0,00**
КДО	3,21	0,073
КСО	0,044	0,84
Δ КСО	46,00*	0,00**
ИС	0,716	0,398
GLS	33,95*	0,000**
GCS	16,798*	0,00**
GAS	13,150*	0,00**
GRS	4,500*	0,033**
GRot	2,39	0,118
GTwist	1,33	0,243

Примечание: Критическое значение $F_{(f=1)} = 3,8$, $p = 0,05$. * – значение Хи-квадрат, превышающее критическое. ** – уровень значимости, меньший 0,05. ФВ – фракция выброса. КДО – конечный систолический объем. КСО – конечный систолический объем. Δ КСО – разность между конечным систолическим объемом на пике пробы и исходным конечным систолическим объемом. ИС – индекс сферичности. GLS – глобальный продольный стрейн. GCS – глобальный циркулярный стрейн. GAS – глобальный стрейн по площади. GRS – глобальный радиальный стрейн. GRot – глобальное вращение. GTwist – глобальное скручивание

Согласно таблице 5 значения показателей деформации на пике нагрузочной пробы более точно дифференцируют пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС и пациентов без ИБС и других заболеваний сердца. Значения ФВ ЛЖ отличаются в группах здоровых и больных групп (Хи-квадрат 18,037, $p=0,00$ (95%ДИ: 0,000-0,000)). Значения КДО ЛЖ и КСО ЛЖ не отличаются на пике нагрузочной пробы. Зато показал высокую эффективность динамический показатель прироста КСО во время пробы у 2 групп (Хи-квадрат 46,000, $p=0,00$ (95%ДИ: 0,00-0,00)). Значения GLS отличаются в группах здоровых и больных (Хи-квадрат 33,95, $p=0,000$ (95%ДИ: 0,000-0,000)). Значения глобального циркулярного стрейна отличаются в группах здоровых и больных (Хи-квадрат 16,798, $p=0,000$ (95%ДИ: 0,000-0,000)). Значения деформации по площади отличаются в группах здоровых и больных (Хи-квадрат 13,150, $p=0,00$ (95%ДИ: 0,00-0,00)). Показатели радиального стрейна также отличаются в группах здоровых и больных (Хи-квадрат 4,500, $p=0,033$ (95%ДИ:0,01-0,04)).

Для решения первой задачи также было проведено исследование различий в характеристиках функционального резерва ЛЖ с разделением на 3 группы. Критерий Краскера-Уоллеса позволяет изучать эти изменения в нескольких группах. В таблице 6 представлены различия на исходном уровне. Выделенные параметры соответствуют достоверным результатам с уровнем значимости $p < 0,05$.

Таблица 6 – Различия исходных эхокардиографических структурных и функциональных показателей левого желудочка в 3 группах пациентов (ПИКС, ИБС и здоровые лица) согласно критерию Краскера –Уоллеса до пробы

Показатель	Хи-квадрат (χ^2)	Уровень значимости (P)
1	2	3
КДО	4,888	0,087
КСО	0,480	0,787
ФВ	16,939*	0,000**
ИС	0,751	0,687
GLS	45,619*	0,000**
GCS	27,788*	0,000**
GAS	6,552*	0,038**
GRS	4,214	0,122
Grot	10,189*	0,006**

Продолжение таблицы 6

1	2	3
BasRot	13,052*	0,001**
MedRot	7,780*	0,02**
ApicRot	21,865*	0,00**
GTwist	0,078	0,962
BasTwist	4,936	0,085
MedTwist	3,706	0,097
ApicTwist	12,190*	0,002**

Примечание: Критическое значение $F_{(f=2)} = 5,991$, $p = 0,05$. * – значение Хи-квадрат, превышающее критическое. ** – уровень значимости, меньший 0,05. ФВ – фракция выброса. КДО – конечный систолический объем. КСО – конечный систолический объем. ИС – индекс сферичности. GLS – глобальный продольный стрейн. GCS – глобальный циркулярный стрейн. GAS – глобальный стрейн по площади. GRS – глобальный радиальный стрейн. GRot – глобальное вращение. BasRot – вращение основания ЛЖ. MedRot – вращение медиальных сегментов ЛЖ. ApicRot – вращение верхушки ЛЖ. GTwist – глобальное скручивание. BasTwist – скручивание основания ЛЖ. MedTwist – скручивание медиальных сегментов ЛЖ. ApicTwist – скручивание верхушки ЛЖ

В таблице 7 представлены различия в 3 группах на пике нагрузочной пробы и выделены цветом достоверные различия, $p < 0,05$.

Таблица 7 – Различия структурных и функциональных показателей левого желудочка в 3 группах пациентов (ПИКС, ИБС и здоровые лица) согласно критерию Краскера – Уоллеса на пике пробы

Показатель	Хи-квадрат (χ^2)	Уровень значимости (P)
1	2	3
КДО	5,906*	0,05**
ИС	19,368*	0,00**
КСО	1,734	0,420
Δ КСО	68,000*	0,000**
ФВ	28,166*	0,000**
SpI	0,702	0,704
GLS	45,142*	0,000**
GCS	28,694*	0,000**
GAS	20,785*	0,000**
GRS	10,665*	0,005**
Grot	1,7	0,427
BasRot	12,322*	0,002**

Продолжение таблицы 7

1	2	3
MedRot	9,948*	0,007**
ApicRot	17,436*	0,000**
GTwist	2,6	0,273
BasTwist	4,67	0,097
MedTwist	0,369	0,832
ApicTwist	14,017*	0,001**

Примечание: Критическое значение $F_{(f=2)} = 5,991$, $p = 0,05$. * – значение Хи-квадрат, превышающее критическое. ** – уровень значимости, меньший 0,05. ФВ – фракция выброса. КДО – конечный систолический объем. КСО – конечный систолический объем. ИС – индекс сферичности. GLS – глобальный продольный стрейн. GCS – глобальный циркулярный стрейн. GAS – глобальный стрейн по площади. GRS – глобальный радиальный стрейн. GRot – глобальное вращение. BasRot – вращение основания ЛЖ. MedRot – вращение медиальных сегментов ЛЖ. ApicRot – вращение верхушки ЛЖ. GTwist – глобальное скручивание. BasTwist – скручивание основания ЛЖ. MedTwist – скручивание медиальных сегментов ЛЖ. ApicTwist – скручивание верхушки ЛЖ

Как видно из таблиц 6 и 7 определяются значимые отличия в группах здоровых и пациентов с ИБС, с перенесенным инфарктом и без инфаркта по следующим показателям: фракции выброса левого желудочка $\chi^2=16,939$, $p = 0,00$ исходно и $\chi^2 =28,166$, $p = 0,00$ на пике пробы; GLS $\chi^2=45,619$, $p = 0,000$ исходно и $\chi^2=45,142$, $p = 0,000$ на пике пробы; GCS $\chi^2=27,788$, $p = 0,000$ исходно и $\chi^2=28,264$, $p = 0,000$ на пике пробы; GAS $\chi^2=6,552$, $p = 0,000$ исходно и $\chi^2=20,785$, $p = 0,000$ на пике пробы; GRS $\chi^2=4,214$, $p = 0,122$ исходно и $\chi^2=10,655$, $p = 0,005$ на пике пробы; ApicTwist $\chi^2=12,190$, $p = 0,002$ исходно и $\chi^2=14,017$, $p = 0,001$ на пике пробы.

Также был рассчитан F - критерий при сравнении деформационных показателей в 3 группах на пике пробы. Достоверные различия в группах были выявлены по следующим параметрам: GCS ($F=22,077$, $p=0.000$), GAS ($F=24,561$, $p=0.000$), BasRot ($F=5,388$, $p=0,024$), MedRot ($F=3,471$, $p=0,068$), ApicRot ($F=10,424$, $p=0,002$), что по нашей гипотезе связано с изменением биомеханики ЛЖ во время пробы с вазодилататором и может использоваться как характеристика ремоделирования.

На рисунке 17 наглядно представлена динамика различных показателей Хи-квадрат, рассчитанных для пациентов трех групп в исходном состоянии и на пике нагрузочной пробы.

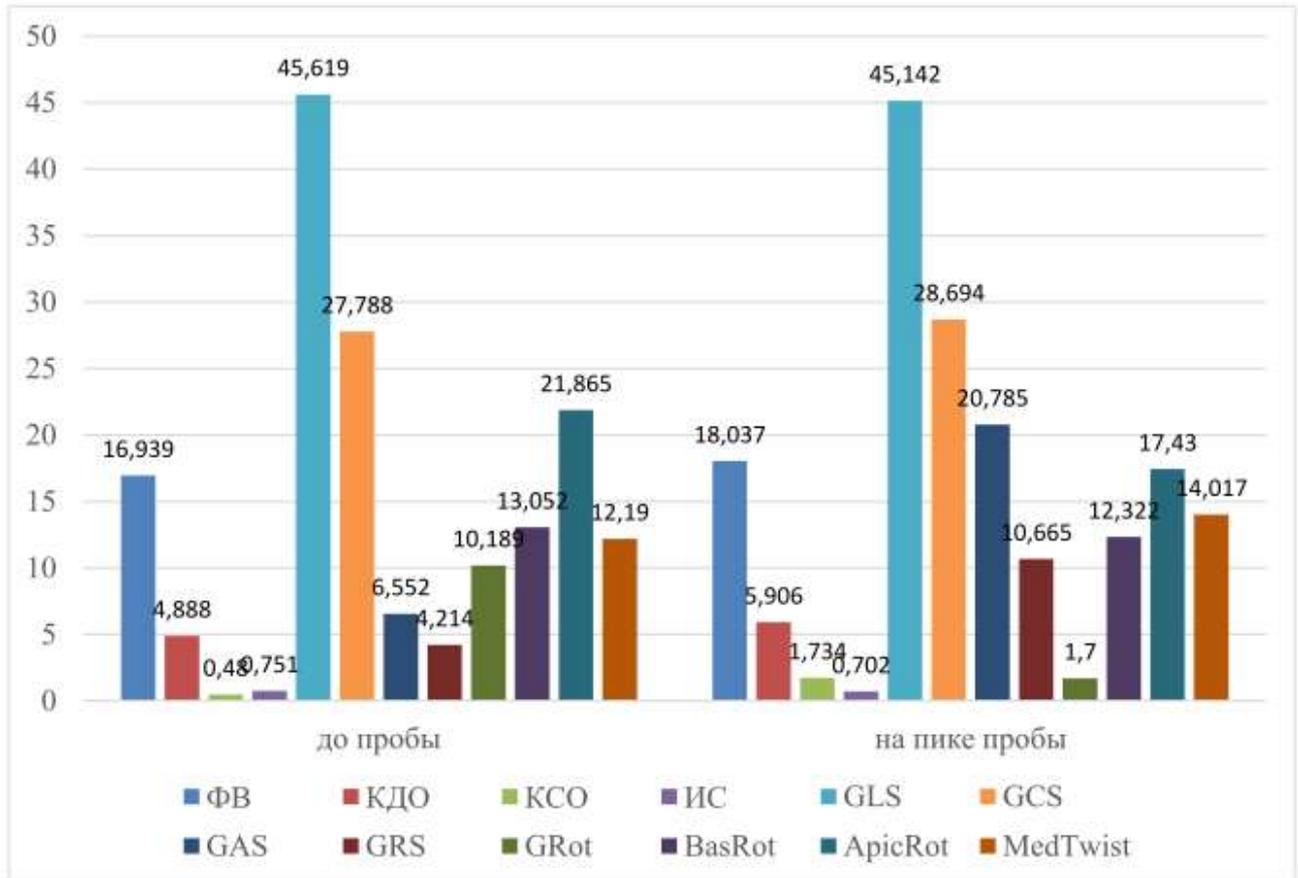


Рисунок 17 – Критерий Краскера-Уоллеса, рассчитанный для 3 групп до и на пике нагрузочной пробы.

Примечание: Ось абсцисс – объемные и структурные эхокардиографические показатели до пробы и на пике пробы. Ось ординат – значения Хи-квадрат. ФВ – фракция выброса. КДО – конечный систолический объем. КСО – конечный систолический объем. ИС – индекс сферичности. GLS – глобальный продольный стрейн. GCS – глобальный циркулярный стрейн. GAS – глобальный стрейн по площади. GRS – глобальный радиальный стрейн. GRot – глобальное вращение.

BasRot – вращение основания ЛЖ. ApicRot – вращение верхушки ЛЖ.

MedTwist – скручивание медиальных сегментов ЛЖ

Представленные на рисунке 18 данные из таблиц 6 и 7 позволили сформулировать гипотезу, согласно которой появление более значимых различий показателей деформации на пике пробы с вазодилататором связано с изменением

биомеханики ЛЖ во время стресс-индуцированной ишемии и может использоваться как характеристика ремоделирования.

Затем были проведены расчеты динамических изменений показателей деформации и стандартной эхокардиографии до и на пике нагрузочной пробы. Изменения в процентах приведены на рисунке 18.

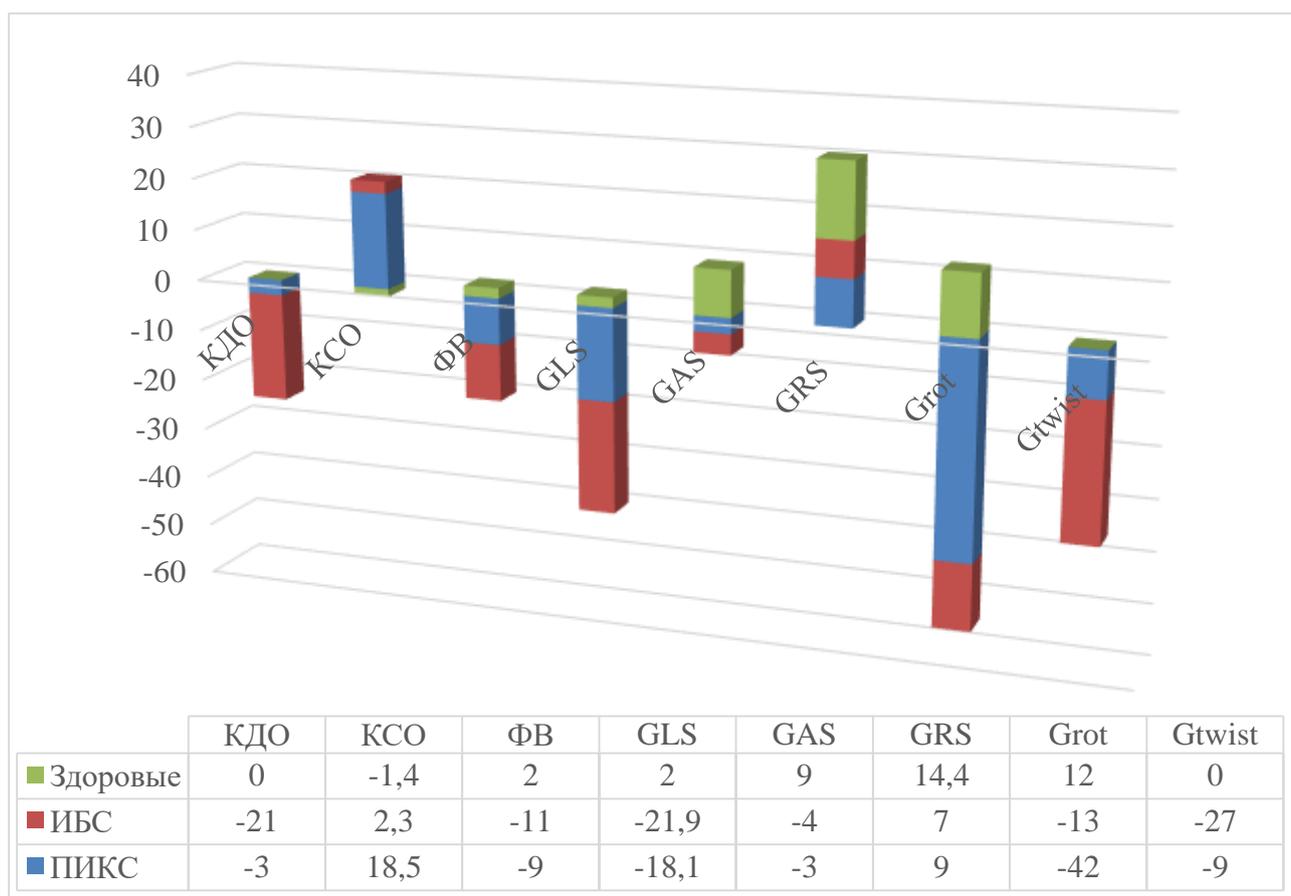


Рисунок 18 – Изменения значений стандартных показателей ЭхоКГ и деформации миокарда левого желудочка в трех группах во время нагрузочной пробы с АТФ, %. ($p < 0,05$).

Примечание: здоровые добровольцы, ИБС - пациенты с ИБС, без перенесенного ИМ, ПИКС- пациенты с ИБС, перенесшие ИМ. КДО – разность средних значений КДО на пике нагрузочной пробы и в покое, %. КСО – разность средних значений КСО на пике нагрузочной пробы и в покое, %. ФВ – разность средних значений ФВ на пике нагрузочной пробы и в покое, %. GLS – разность средних значений GLS на пике нагрузочной пробы и в покое, %. GAS – разность средних значений GAS на пике нагрузочной пробы и в покое, %. GRS – разность средних значений GRS на пике нагрузочной пробы и в покое, %. GRot – разность средних значений GRot на пике нагрузочной пробы и в покое, %. GTwist – разность средних значений GTwist на пике нагрузочной пробы и в покое, %

Как видно из рисунка 18, стресс-эхокардиография выявляет существенные различия в динамике показателей у пациентов с ИБС и здоровых лиц. Отмечается прирост КСО во время пробы у пациентов с ПИКС до 18,5%, у пациентов со стенокардией 2,8 %, в то время как у здоровых лиц КСО уменьшается на 1,4% во время нагрузки. Обращает на себя внимание снижение ФВ на 11% у пациентов со стенокардией и на 9% у пациентов с ПИКС, незначительное повышение ФВ у здоровых лиц на 2%. Показатели деформации, в большей степени характеризующие функцию изгнания обнаруживают значительное снижение у пациентов с ИБС, в частности с ПИКС ухудшение GLS на 18,1%, GRot на 42%, GTwist на 9%; у больных со стенокардией ухудшение GLS на 21,9%, GRot на 13%, GTwist на 27%. Напротив, у здоровых лиц наблюдается усиление GLS на 2%, GRot на 12%, GTwist не изменяется. К примеру, Т-критерий при сравнении здоровых лиц и пациентов с ИБС по среднему изменению КДО в процентах равен 11,058 ($f=45$) с уровнем достоверности $p=0,00$ (95% ДИ по разности: 17,276-24,772). Т-критерий при сравнении здоровых лиц и пациентов с ИБС по среднему изменению КСО в процентах равен 14,619 ($f=51$) с уровнем достоверности $p=0,00$ (95% ДИ по разности: 17,059-22,741).

Таким образом, нами обнаружены значимые различия по целому ряду динамических ЭхоКГ стандартных показателей и показателей деформации миокарда ЛЖ у здоровых лиц и больных ИБС, что позволяет сделать вывод о потенциальной возможности использования этих показателей в качестве маркеров ремоделирования ЛЖ и дает возможность перейти к реализации второй задачи исследования.

3.4 Определение связей стандартных показателей эхокардиографии с деформационными показателями левого желудочка

Для решения второй задачи был проведен корреляционный анализ. Изучена связь стандартных ЭхоКГ объемных и функциональных показателей левого желудочка и показателей его деформации на пике нагрузочной пробы. В связи с

тем, что часть данных распределено ненормально и группы не превышали 100 человек, использовался непараметрический критерий Спирмена. С помощью корреляционного анализа критерием Спирмена были определены связи между показателями стандартной эхокардиографии и показателями деформации.

Таблица 8 – Результаты корреляционного анализа показателей стандартной эхокардиографии с показателями деформации на пике нагрузочной пробы с АТФ

Показатели	Δ КДО (p)	Δ КСО (p)	Δ ФВ (p)
GLS		0,74(0,01)*	0,74(0,00)*
GCS		0,33(0,01)***	0,61(0,00)*
GAS		0,6(0,01)*	0,54(0,00)**
GRS		0,31(0,01)***	
Grot		0,36(0,00)***	0,39(0,00)***
BasRot		0,37(0,00)***	0,37(0,00)***
MedRot		0,31(0,01)***	0,38(0,02)***
ApicRot		0,42(0,00)**	0,42(0,01)**
GTwist	0,33(0,01)***		
BasTwist			0,26(0,03)***
MedTwist			
ApicTwist	0,23(0,05)***		0,33(0,01)***

Примечание: * – значение коэффициента Спирмена – сильный уровень корреляционной связи, ** – значение коэффициента Спирмена – средний уровень корреляционной связи, *** – значение коэффициента Спирмена – низкий уровень корреляционной связи, (p) – уровень значимости, Δ ФВ – фракция выброса, Δ КДО – конечный систолический объем, Δ КСО – конечный систолический объем, GLS – глобальный продольный стрейн. GCS – глобальный циркулярный стрейн. GAS – глобальный стрейн по площади. GRS – глобальный радиальный стрейн. GRot – глобальное вращение. BasRot – вращение основания ЛЖ. MedRot вращение средних сегментов ЛЖ. ApicRot – вращение верхушки ЛЖ. GTwist – глобальное скручивание. BasTwist - скручивание основания. MedTwist – скручивание средних отделов. ApicTwist – скручивание медиальных сегментов ЛЖ. Пустые ячейки соответствуют недостоверным связям между показателями

Данная таблица проиллюстрирована на рисунке 19.

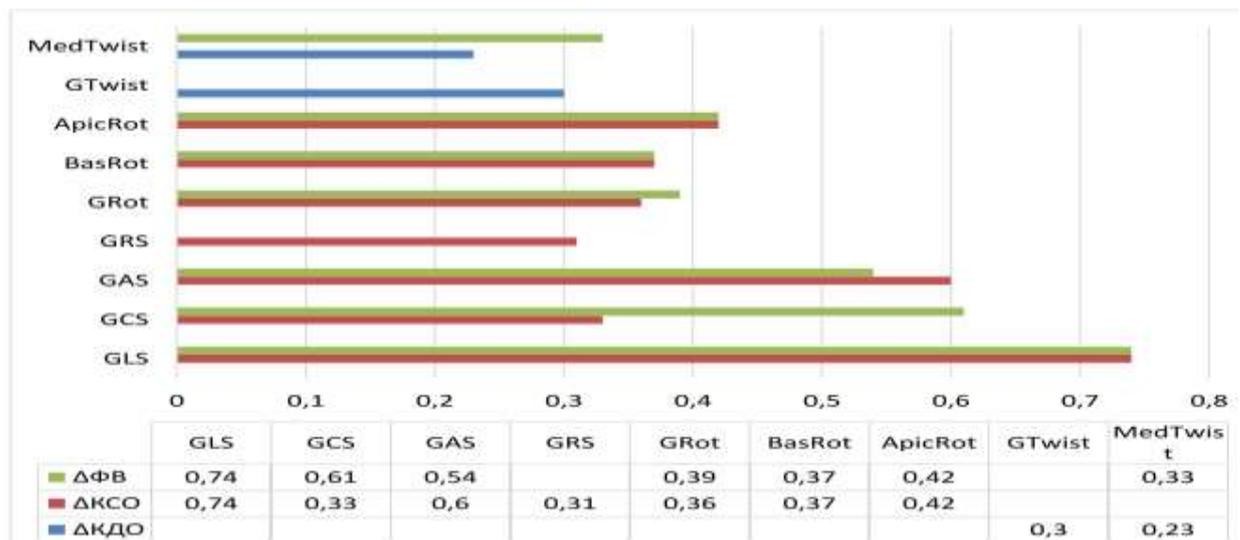


Рисунок 19 – Значение коэффициента корреляции Спирмена для показателей деформации на пике нагрузочной пробы и дельт объемных показателей эхокардиографии во время пробы.

Примечание: ΔФВ – дельта фракция выброса, ΔКСО – дельта конечного систолического объема, ΔКСО – дельта конечного систолического объема, GLS – глобальный продольный стрейн. GCS – глобальный циркулярный стрейн. GAS – глобальный стрейн по площади. GRS – глобальный радиальный стрейн. GRot – глобальное вращение. BasRot – вращение основания ЛЖ. ApicRot – вращение верхушки ЛЖ. GTwist – глобальное скручивание MedTwist – скручивание средних отделов. Значения корреляций показателей на достоверном уровне значимости ($p < 0,05$). Пустые ячейки указывают на недостоверный характер связи

Как видно из рисунка 19, на пике нагрузки обнаруживается сильная корреляционная связь показателей деформации с ΔКСО: GLS ($r_s=0,74$, $p=0,01$), GAS ($r_s=0,6$, $p=0,01$), а также с ΔФВ: GLS ($r_s=0,74$, $p=0,00$), GCS ($r_s=0,61$, $p=0,00$), умеренная с ΔФВ: GAS ($r_s=0,54$, $p=0,00$), ApicRot ($r_s=0,42$, $p=0,01$), а также с ΔКСО: ApicRot ($r_s=0,42$, $p=0,00$) и слабые с ΔКСО: GTwist ($r_s=0,3$, $p=0,01$), ApicTwist ($r_s=0,23$, $p=0,05$) и с ΔФВ: ApicTwist ($r_s=0,33$, $p=0,01$), BasTwist ($r_s=0,26$, $p=0,03$).

Так как во время нагрузочной пробы нами выявлены сильные корреляционные связи классических показателей ремоделирования с изучаемыми показателями деформации, они соответственно могут быть включены в анализ в качестве потенциальных маркеров ремоделирования.

Далее были изучены силы связей между глобальными показателями деформации, для отбора наиболее важных показателей в модель расчета

ремоделирования ЛЖ. В таблице 9 представлены значения критерия Спирмена для деформационных показателей во время нагрузочной пробы.

Таблица 9 – Коэффициенты корреляции показателей деформации на пике нагрузочной пробы

показатели	GLS (p)	GCS (p)	GAS (p)	GRS (p)	Grot (p)	GTwist (p)
GLS		0,76(0,00) *	0,78(0,00) *	0,67(0,00) *	0,40(0,00) **	
GCS	0,77(0,03) *		0,73(0,00) *	0,73(0,01) *	0,43(0,03) **	0,26(0,02) ***
GAS		0,84(0,00) *		0,84(0,00) *	0,28(0,00) ***	0,32(0,04) ***
GRS		0,42(0,00) **	0,84(0,01) *		0,28(0,00) ***	0,3(0,02)* **
Grot		0,43(0,03) **				0,78(0,01) *
BasRot	0,38(0,00) ***	0,37(0,02) ***	0,42(0,00) **	0,35(0,02) ***	0,26(0,00) ***	0,54(0,00) **
MedRot	0,39(0,00) ***	0,33(0,01) ***	0,27(0,02) **			
ApicRot	0,35(0,00) ***			0,36(0,03) ***	0,58(0,00) **	0,65(0,00) *
GTwist		0,26(0,02) ***			0,78(0,00) *	
BasTwist		0,23(0,05) ***				0,48(0,02) **
MedTwist	0,23(0,05) ***		0,23(0,05) **		0,40(0,00) **	0,52(0,01) **
ApicTwist	0,25(0,03) ***				0,68(0,01) *	0,38(0,02) ***

Примечание: * – значение коэффициента Спирмена в диапазоне 0,6-0,8 – сильный уровень корреляционной связи, ** – значение коэффициента Спирмена в диапазоне 0,4-0,6 – средний уровень корреляционной связи, *** – значение коэффициента Спирмена в диапазоне – 0,2-0,4 – низкий уровень корреляционной связи, (p) – уровень значимости, GLS – глобальный продольный стрейн. GCS – глобальный циркулярный стрейн. GAS – глобальный стрейн по площади. GRS – глобальный радиальный стрейн. GRot – глобальное вращение. BasRot – вращение основания ЛЖ. MedRot вращение средних сегментов ЛЖ. ApicRot – вращение верхушки ЛЖ. GTwist – глобальное скручивание. BasTwist - скручивание основания. MedTwist – скручивание средних отделов. ApicTwist – скручивание медиальных сегментов ЛЖ

Пустые ячейки соответствуют недостоверным связям между показателями

Корреляционные связи, выявленные между деформационными показателями на пике нагрузочной пробы, позволили в дальнейшем при проведении множественного регрессионного анализа исключать показатели с сильными связями.

3.5 Определение силы индивидуальной связи параметров деформации и стандартных параметров эхокардиографии с классом сердечной недостаточности

Для решения третьей задачи были приняты к рассмотрению корреляционные связи признаков, а также был проведен регрессионный анализ методом наименьших квадратов.

Первой целью анализа был поиск взаимосвязи между функциональным классом сердечной недостаточности с визуальной оценкой изменения локальной сократимости миокарда ЛЖ во время проведения стресс-эхокардиографии.

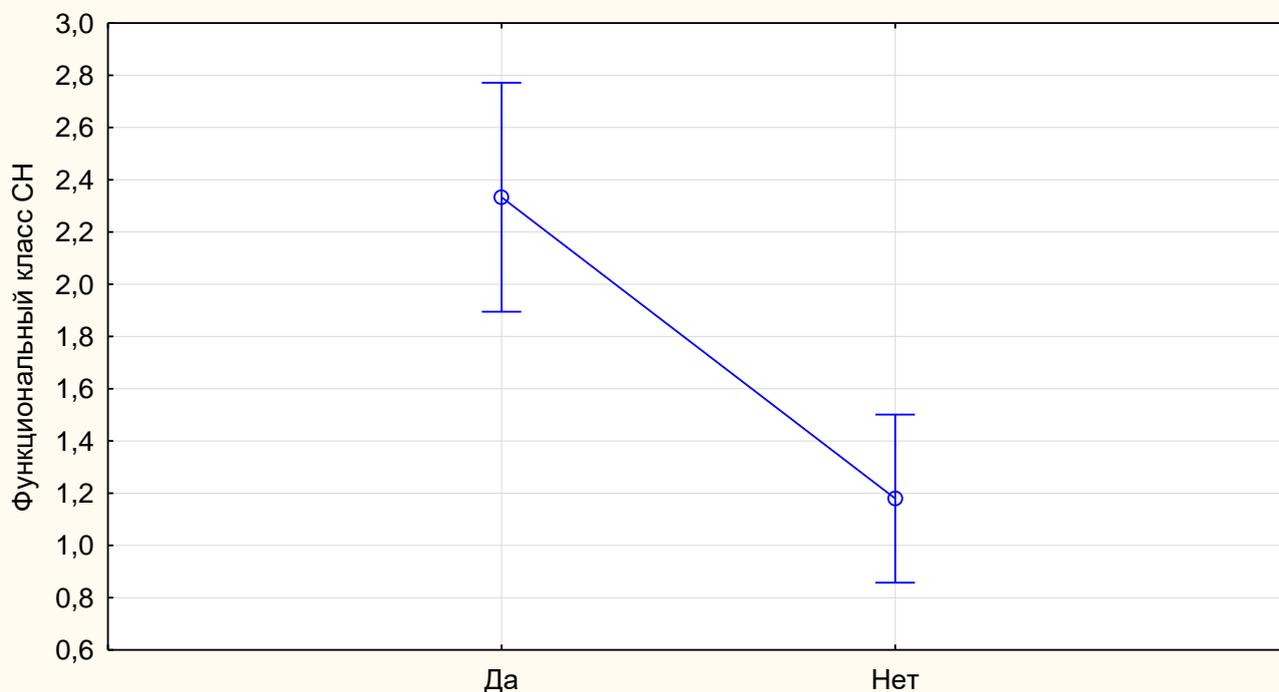
На рисунке 20 представлена связь появления новых зон асинергии и/или зон ухудшения локальной сократимости с ФК СН. Пациенты с ИБС, у которых появились зоны гипокинеза при визуальной оценке сократимости миокарда ЛЖ, относились к более высокому классу СН.

Рез-ты теста по данным виз. оценки. (появление или усиление асинергии при стресс-тесте); МНК средние

Текущ. эффект: $F(1, 58)=18,045, p=,00008$

Декомпозиция гипотезы

Вертик. столбцы равны 0,95 доверительным интервалам



Рез-ты теста по данным виз. оценки. (появление или усиление асинергии при стресс-тесте)

Рисунок 20 – Изменение локальной сократимости во время СЭхоКГ и связь этого показателя с ФК СН

Примечание: Ось абсцисс – усиление асинергии при стресс-тесте. Ось ординат – функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA

На рисунке 20 показано, что пациенты, у которых появлялись или расширялись зоны асинергии имели более высокий ФК СН. Данные, полученные методом визуальной оценки и являющиеся субъективными, необходимо было подтвердить результатами анализа объективных данных, полученных методом тканевого следа. Для этого проведено измерение силы индивидуальной связи показателей деформации (возможных предикторов ремоделирования) с классом СН. В таблице 10 представлены те показатели, у которых был выявлен достоверный уровень связи с ФК СН.

Таблица 10 – Связь показателей деформации с функционального класса при сердечной недостаточности на пике нагрузочной пробы с аденозинтрифосфатом

Показатели стрейна	β	T	p
GLS	0,78	6,3	0,00
GCS	0,6	4,4	0,02
GRS	0,29	2,3	0,03
GAS	0,6	3,4	0,05
BasRot	0,39	2,1	0,02
ApicTwist	0,2	2,3	0,02

Примечание: β – бета – уровень мощности связи, t – критерий, p – уровень значимости. GLS – глобальный продольный стрейн. GCS – глобальный циркулярный стрейн. GRS – глобальный радиальный стрейн. GAS – глобальный стрейн по площади. BasRot – вращение основания ЛЖ. ApicTwist – скручивание верхушечных отделов

В таблице 10 приведена группа показателей деформации на достоверном уровне, показывающих индивидуальную связь с функциональным классом сердечной недостаточности.

На достоверном уровне с высокой мощностью определена связь GLS с функциональным классом СН: $\beta=0,78$, t-критерий 6,3 ($p=0,00$). На достоверном уровне со средней мощностью определена связь GCS с функциональным классом СН: $\beta=0,6$, t-критерий 4,4 ($p=0,02$), а также GAS: $\beta=0,6$, t-критерий 3,4 ($p=0,05$). Показатели базальной ротации, апикального скручивания и радиального стрейна со средней мощностью с высокой достоверностью показали связь с уровнем сердечной недостаточности. BasRot: $\beta=0,39$, t-критерий 2,1 ($p=0,02$), ApicTwist: $\beta=0,2$, t-критерий 2,3 ($p=0,02$), GRS: $\beta=0,29$, t-критерий 2,3 ($p=0,03$). Это послужило основанием к формированию гипотезы о более высокой диагностической мощности многофакторной модели по выявлению ремоделирования, но с сохранением структуры показателей деформации, которые в большей мере отражают изменение механической функции во время нагрузочной пробы.

На следующем этапе исследования была определена связь прироста КСО (транзиторное увеличение во время нагрузочной пробы) с ФК СН посредством ROC-анализа. На рисунке 21 изображена кривая связи прироста КСО.

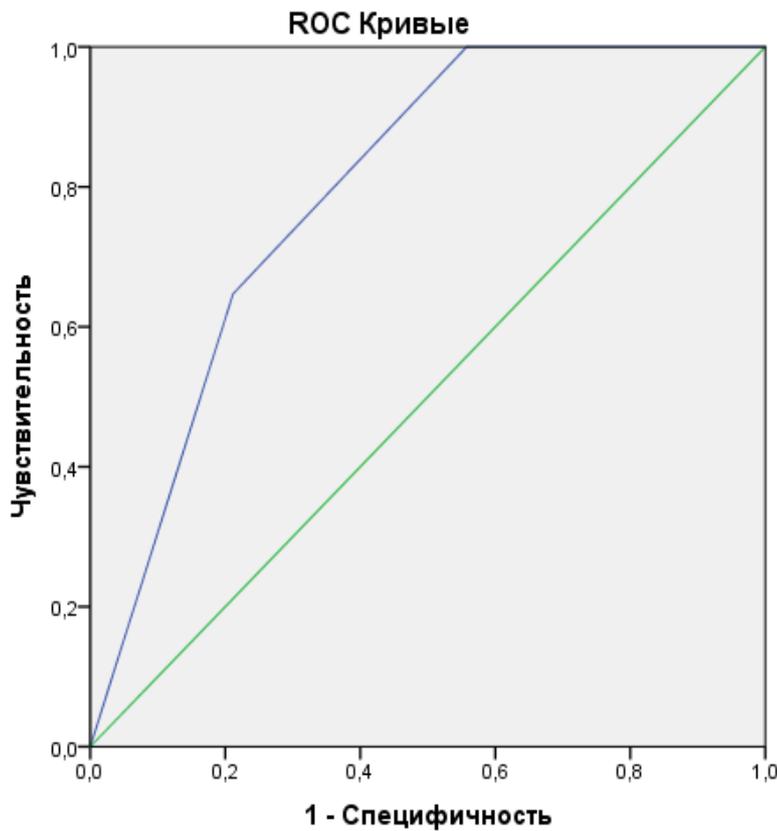


Рисунок 21 – Связь изменений конечного систолического объема с функциональным классом при сердечной недостаточности в 3 группах

В таблице 11 показана сильная связь изменений КСО с ФК СН.

$AUC = 0,796$ (95% ДИ: 0,690-0,902) ($P=0,00$).

Соответственно, изменения КСО могут быть использованы на следующем этапе исследования при создании модели прогнозирования развития неблагоприятного ремоделирования с развитием СН.

Таблица 11 – Значение AUC дельты конечного систолического объема для зависимой переменной функциональный класс сердечной недостаточности

Область	Стандартная ошибка*	Асимптотическая значимость**	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,796	0,054	0,000	0,690	0,902

Примечание: для переменной или переменных результатов проверки: дельта КСО есть по крайней мере одна связь между группой положительного актуального состояния и группой отрицательного актуального состояния. Статистика может быть смещена.

* В соответствии с непараметрическим предположением

** Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5

3.6 Выбор оптимальной модели для расчета критерия ремоделирования

Для решения четвертой задачи исследования на основании полученных данных разработана оптимальная модель расчета критерия ремоделирования ЛЖ при стресс-эхокардиографии. При создании модели мы учитывали следующие обстоятельства. Стандартным показателем ЭхоКГ, принятым как маркер ремоделирования, был выбран прирост КСО во время проведения 4D СЭхоКГ с АТФ. В связи с тем, что была выявлена сильная связь этого показателя с ФК СН: $\beta=0,8$, t-критерий 11,02 ($p=0,00$), нами сделан вывод, что ФК СН можно применять качестве клинического маркера функционального ремоделирования ЛЖ. Так как исследуемые показатели деформации коррелировали с процентом прироста КСО данный показатель не был включен в создаваемую модель (Ланг Т.А., 2011). Разработано несколько моделей с различным набором показателей деформации, в конечном итоге была выбрана наиболее информативная по прогнозированию появления СН. Для оценки группового влияния предикторов использовались критерии R и R-квадрат. Также учитывалось значение критерия F-статистики.

В целом было изучено более 25 вариантов моделей. Для примера показаны 4 модели.

Модель 1. В 1 модели осуществлена попытка определения предикторов ремоделирования без проведения СэхоКГ по исходным показателям стрейна.

Данная модель содержит 10 показателей глобального стрейна. При создании мы использовали следующие признаки: 6 основных, а также 4 дополнительных, так как сила групповой связи оказалась выше при их включении в модель. Групповое влияние предикторов считалось значимым при значении критерия $R \geq 0,81$ и R -квadrата $\geq 0,67$, а также критерием F -статистики: в нашем расчете критерий $F = 11,79$, а табличное значение $F = 10,57$ ($p = 0,00$). На рисунке 22 представлена модель определения предикторов ремоделирования ЛЖ у пациентов 3 групп до проведения нагрузочной пробы. В модель были включены следующие показатели: ФВ, GLS, GCS, GAS, GRS, Grot, GTwist, BasRot, ApicRot, MedTwist.

Модель имеет вид следующей формулы (2).

$$Y = 5,584 - 0,036 * X1 + 0,149 * X2 - 0,018 * X3 - 0,191 * X4 - 0,024 * X5 + 0,078 * X6 + 0,041 * X7 - 0,055 * X8 + 0,087 * X9 - 0,183 * X10 \quad (2)$$

где Y - прогностический критерий развития функционального ремоделирования;

$X1$ – фракция выброса левого желудочка до проведения нагрузочной пробы, %;

$X2$ – глобальный продольный стрейн до проведения нагрузочной пробы, %;

$X3$ – глобальное вращение до проведения нагрузочной пробы, град.;

$X4$ – глобальное скручивание до проведения нагрузочной пробы, град./см;

$X5$ – глобальный циркулярный стрейн до проведения нагрузочной пробы, %;

$X6$ – глобальный стрейн по площади до проведения нагрузочной пробы, %;

$X7$ – глобальный радиальный стрейн до проведения нагрузочной пробы, %;

$X8$ – вращение базальных сегментов до проведения нагрузочной пробы, град.;

$X9$ – вращение апикальных сегментов до проведения нагрузочной пробы, град.;

$X10$ – скручивание на уровне срединных до проведения нагрузочной пробы, град./см.

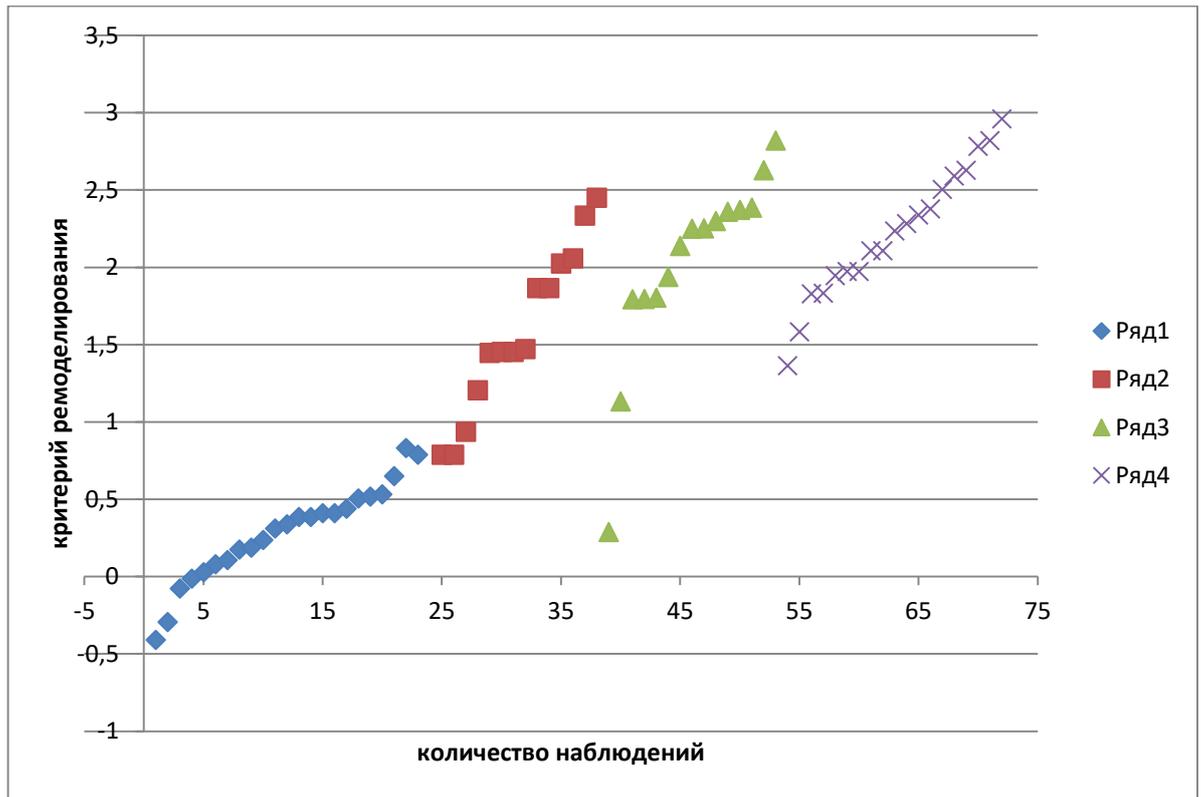


Рисунок 22 – Рассчитанные значения критерия ремоделирования у пациентов с ИБС и здоровых лиц в покое (Модель №1)

Примечание: Ряд 1 - расчетные значения критерия ремоделирования у пациентов без СН. Ряд 2 — расчетные значения критерия ремоделирования у пациентов с I ФК СН. Ряд 3 — расчетные значения критерия ремоделирования у пациентов со II ФК СН. Ряд 4 — расчетные значения критерия ремоделирования у пациентов с III ФК СН

Как видно из рисунка 22 исходные показатели как стандартной ЭхоКГ, так и деформации недостаточно информативны для определения функционального класса сердечной недостаточности в покое. Рассчитанный критерий ремоделирования не различает здоровых лиц и пациентов с ИБС, а также пересекаются значения у пациентов с I и III ФК СН.

Модель 2. Следующим этапом было построение модели, учитывающей показатели деформации до и на пике нагрузочной пробы. Данная модель содержит 20 показателей глобального стрейна до и во время пробы – ФВ, GLS, GCS, GAS, GRS, Grot, GTwist, BasRot, ApicRot, MedTwist. Групповое влияние предикторов считалось значимым при значении критерия $R \geq 0,88$ и R-квадрата $\geq 0,77$, а также со

значением критерия F-статистики не менее табличного значения $F=20,48$ ($p=0,00$). При создании 2 модели F критерий был равен = 8,35, что было ниже табличного значения. Данная модель представлена на рисунке 23.

Модель имеет вид следующей формулы (3).

$$\begin{aligned}
 Y = & 6,290743 - 0,025857 * X1 - 0,028939 * X2 + 0,062411 * X3 + 0,06154 * X4 + 0,043676 * X5 - \\
 & 0,029239 * X6 + 0,334231 * X7 - 0,105222 * X8 + 0,02148 * X9 - \\
 & 0,055666 * X10 + 0,032226 * X11 + 0,057563 * X12 + 0,006429 * X13 + 0,033217 * X14 - \\
 & 0,015376 * X15 + 0,010378 * X16 + 0,066929 * X17 + 0,101598 * X18 - 0,121437 * X19 - \\
 & 0,130219 * X20
 \end{aligned}
 \tag{3}$$

где Y - прогностический критерий развития функционального ремоделирования;
 X1 – фракция выброса левого желудочка до проведения нагрузочной пробы, %;
 X2 – фракция выброса левого желудочка на пике нагрузочной пробы, %; X3 – глобальный продольный стрейн до проведения нагрузочной пробы, %;
 X4 – глобальный продольный стрейн на пике нагрузочной пробы, %;
 X5 – глобальное вращение до проведения нагрузочной пробы, град.;
 X6 – глобальное вращение на пике нагрузочной пробы, град.;
 X7 – глобальное скручивание до проведения нагрузочной пробы, град./см;
 X8 – глобальное скручивание на пике нагрузочной пробы, град./см;
 X9 – глобальный циркулярный стрейн до проведения нагрузочной пробы, %;
 X10 – глобальный циркулярный стрейн на пике нагрузочной пробы, %;
 X11 – глобальный стрейн по площади до проведения нагрузочной пробы, %;
 X12 – глобальный стрейн по площади на пике нагрузочной пробы, %;
 X13 – глобальный радиальный стрейн до проведения нагрузочной пробы, %;
 X14 – глобальный радиальный стрейн на пике нагрузочной пробы, %;

- X15 – вращение базальных сегментов до проведения нагрузочной пробы, град.;
- X16 – вращение базальных сегментов на пике нагрузочной пробы, град.;
- X17 – вращение апикальных сегментов до проведения нагрузочной пробы, град.;
- X18 – вращение апикальных сегментов на пике нагрузочной пробы, град.;
- X19 – скручивание на уровне срединных до проведения нагрузочной пробы, град./см;
- X20 – скручивание на уровне срединных на пике нагрузочной пробы, град./см.

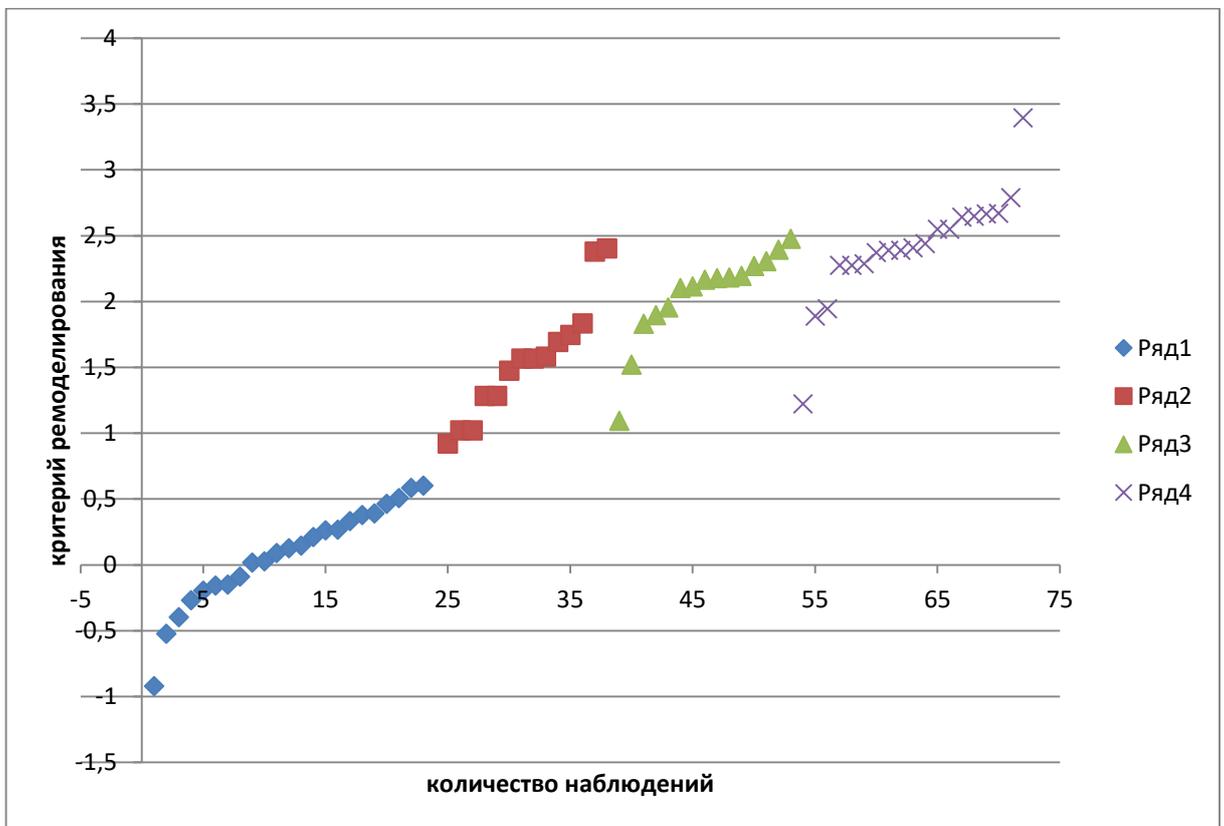


Рисунок 23 – Рассчитанные значения критерия ремоделирования у пациентов с ИБС и здоровых лиц в покое (Модель №2).

Примечание: Ряд 1 - расчетные значения критерия ремоделирования у пациентов без СН. Ряд 2 – расчетные значения критерия ремоделирования у пациентов с I ФК СН. Ряд 3 – расчетные значения критерия ремоделирования у пациентов со II ФК СН. Ряд 4 – расчетные значения критерия ремоделирования у пациентов с III ФК СН

Как видно на рисунке 23 совокупные показатели как стандартной ЭхоКГ, так и деформации в динамике, оказали лучшую диагностическую эффективность для расчета функционального класса сердечной недостаточности. Модель №2

отчетливей разделяет здоровых добровольцев и пациентов с ИБС, но включает в себя 20 показателей, что делает ее обработку более трудоемкой.

Модель 3. На следующем этапе для оптимизации модели было решено учитывать только значения показателей эхокардиографии и деформации на пике нагрузочной пробы. Данная модель содержит 10 показателей на пике пробы – ФВ, GLS, GCS, GAS, GRS, Grot, GTwist, BasRot, ApicRot, MedTwist. Групповое влияние предикторов считалось значимым при значении критерия $R \geq 0,83$ и R-квадрата $\geq 0,71$, а также критерием F-статистики: в нашем расчете критерий $F = 13,87$, а табличное значение $F=10,58$ ($p=0,00$). Данная модель представлена на рисунке 24.

Модель имеет вид следующей формулы (4).

$$Y=4,841385-0,033415*X1+0,110862*X2+0,009067*X3-0,075994*X4-0,011476*X5+0,052699*X6+0,028459*X7-0,015573*X8+0,1218*X9-0,117251*X10 \quad (4)$$

Y - прогностический критерий развития функционального ремоделирования;

X1 – ФВ на пике нагрузочной пробы, %;

X2 – глобальный продольный стрейн на пике нагрузочной пробы, %;

X3 – глобальное вращение на пике нагрузочной пробы, град.;

X4 – глобальное скручивание на пике нагрузочной пробы, град./см;

X5 – глобальный циркулярный стрейн на пике нагрузочной пробы, %;

X6 – глобальный стрейн по площади на пике нагрузочной пробы, %;

X7 – глобальный радиальный стрейн на пике нагрузочной пробы, %;

X8 – вращение базальных сегментов на пике нагрузочной пробы, град.;

X9 – вращение апикальных сегментов на пике нагрузочной пробы, град.;

X10 – скручивание на уровне срединных сегментов на пике нагрузочной пробы, град./см.

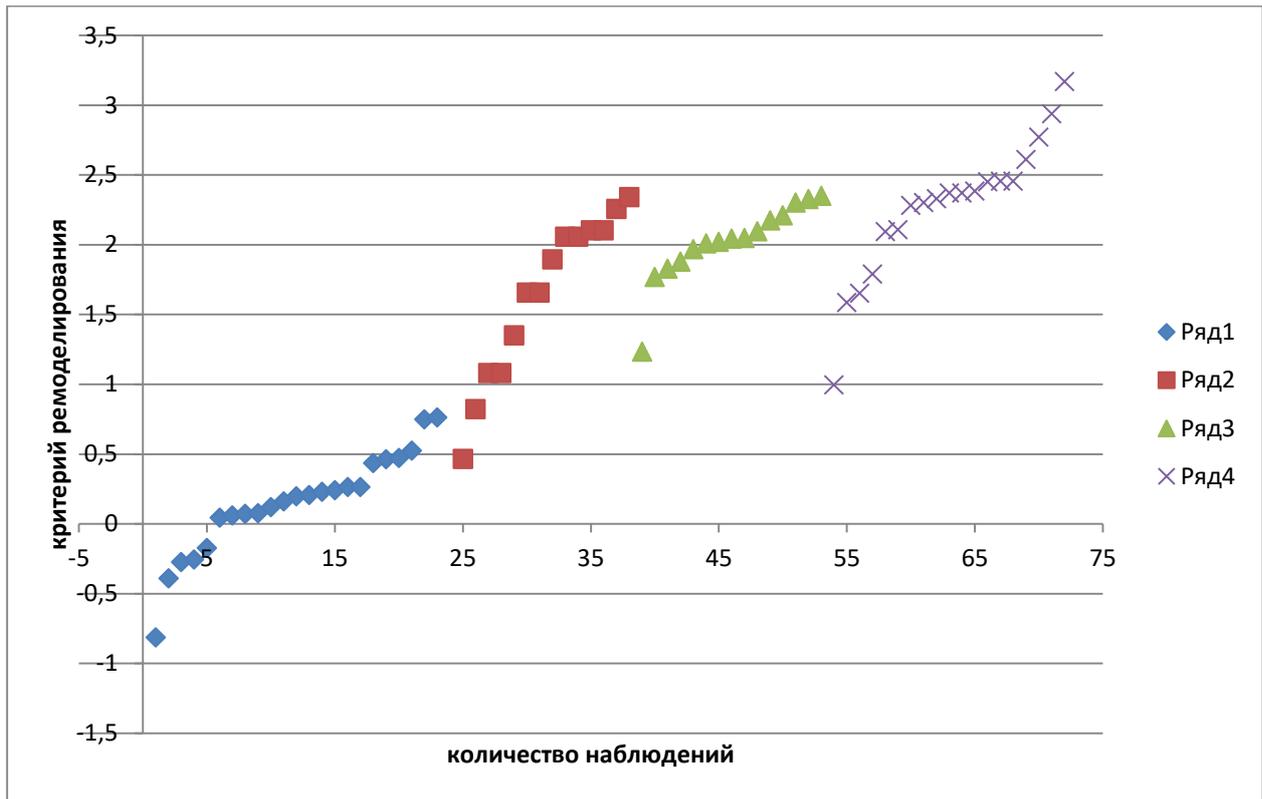


Рисунок 24 – Рассчитанные значения критерия ремоделирования у пациентов с ИБС и здоровых лиц в покое (Модель №3).

Примечание: Ряд 1 - расчетные значения критерия ремоделирования у пациентов без СН. Ряд 2 – расчетные значения критерия ремоделирования у пациентов с I ФК СН. Ряд 3 – расчетные значения критерия ремоделирования у пациентов со II ФК СН. Ряд 4 – расчетные значения критерия ремоделирования у пациентов с III ФК СН

Как видно на рисунке 24 совокупные показатели как стандартной ЭхоКГ, так и деформации на пике нагрузочной пробы показали достаточную диагностическую эффективность для расчета функционального класса сердечной недостаточности, но не являются оптимальными.

Таким образом при решении четвертой задачи для разработки оптимальной многофакторной модели прогнозирования ремоделирования ЛЖ с развитием ХСН у больных ИБС с сохраненной ФВ ЛЖ использован метод множественной регрессии. Путем сравнения нескольких моделей с различным набором показателей деформации была выбрана наиболее информативная по прогнозированию появления ХСН. При попытке снизить количество признаков в построение модели диагностическая эффективность модели значительно

снижается. Так, при учете 5 показателей диагностическая эффективность модели составила 43 %, при учете 7 показателей — менее 60%. Путем сравнения различных моделей с различным набором признаков оценивалось групповое влияние предикторов и выбрана с наибольшей диагностической эффективностью и достоверностью: $R \geq 0,83$ и R -квadrата $\geq 0,68$, F -статистика: в нашем расчете критерий $F = 12,58$, а табличное значение $F = 10,57$ ($p = 0,00$). При отборе самой эффективной модели прогнозирования была выбрана формула, включающая девять показателей стрейна и константу ФВ, вычисленную AFI способом. В модель вошли десять показателей, характеризующих не только глобальную сократительную способность, но и сегментарное вращение и скручивание, а также динамический показатель изменения ФВ. При использовании константы дельты ФВ, рассчитанной отдельно для пациентов с ИБС, перенесших ИМ, для пациентов с ИБС без инфаркта миокарда, а также для пациентов без признаков ИБС модель приобрела следующий вид (5).

$$Y = 1,346 - 0,276 * X_1 + 0,013 * X_2 - 0,016 * X_3 - 0,122 * X_4 - 0,025 * X_5 + 0,058 * X_6 + 0,012 * X_7 - 0,094 * X_8 + 0,047 * X_9 - 0,099 * X_{10} \quad (5)$$

- Y - прогностический критерий развития функционального ремоделирования;
- X_1 – дельта фракции выброса, то есть разность между показателями ФВ на пике нагрузочной пробы и в покое, %;
- X_2 – глобальный продольный стрейн на пике нагрузочной пробы, %;
- X_3 – глобальное вращение на пике нагрузочной пробы, град.;
- X_4 – глобальное скручивание на пике нагрузочной пробы, град./см;
- X_5 – глобальный циркулярный стрейн на пике нагрузочной пробы, %;
- X_6 – глобальный стрейн по площади на пике нагрузочной пробы, %;
- X_7 – глобальный радиальный стрейн на пике нагрузочной пробы, %;
- X_8 – вращение базальных сегментов на пике нагрузочной пробы, град.;
- X_9 – вращение апикальных сегментов на пике нагрузочной пробы, град.;

X10 – скручивание на уровне срединных сегментов на пике нагрузочной пробы, град./см.

Графическое изображение расчетного критерия ремоделирования представлена на рисунке 25.

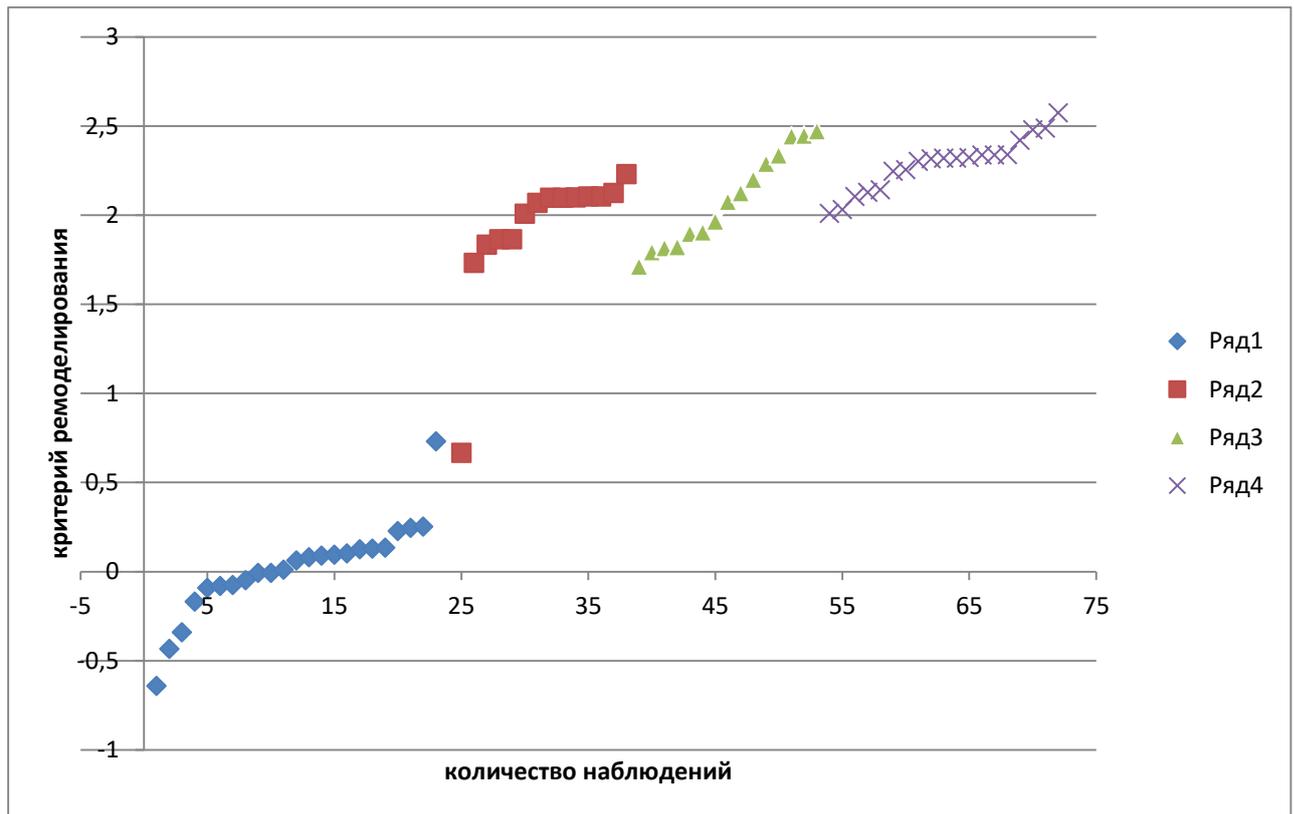


Рисунок 25 – Рассчитанные значения критерия ремоделирования у пациентов с ИБС и здоровых лиц на пике нагрузочной пробы (Модель №4)

Примечание: Ряд 1 - расчетные значения критерия ремоделирования у пациентов без СН. Ряд 2 --расчетные значения критерия ремоделирования у пациентов с I ФК СН. Ряд 3 --расчетные значения критерия ремоделирования у пациентов со II ФК СН. Ряд 4 --расчетные значения критерия ремоделирования у пациентов с III ФК СН

На рисунке 25 представлена оптимальная модель для определения ФК СН по данным 4D СЭхоКГ с АТФ, содержит значения 9 показателей деформации и 1 константу, рассчитанную для пациентов с ИБС, ПИКС и здоровых лиц. Данная

константа была рассчитана и введена в модель в нашем исследовании, так как диагноз ИБС был подтвержден данными коронароангиографии.

На рисунке 26 и в таблице 12 продемонстрировано, что рассчитываемый критерий ремоделирования во время стресс-эхокардиографии имеет связь как с изменением объемного показателя, в эхокардиографии характеризующего транзиторную ишемическую дилатацию - дельта КСО: AUC 0,82 (95%ДИ: 0,72-0,92) ($p=0,00$); а также с функциональным классом СН: AUC 0,88 (95%ДИ: 0,81-0,96) ($p=0,00$).

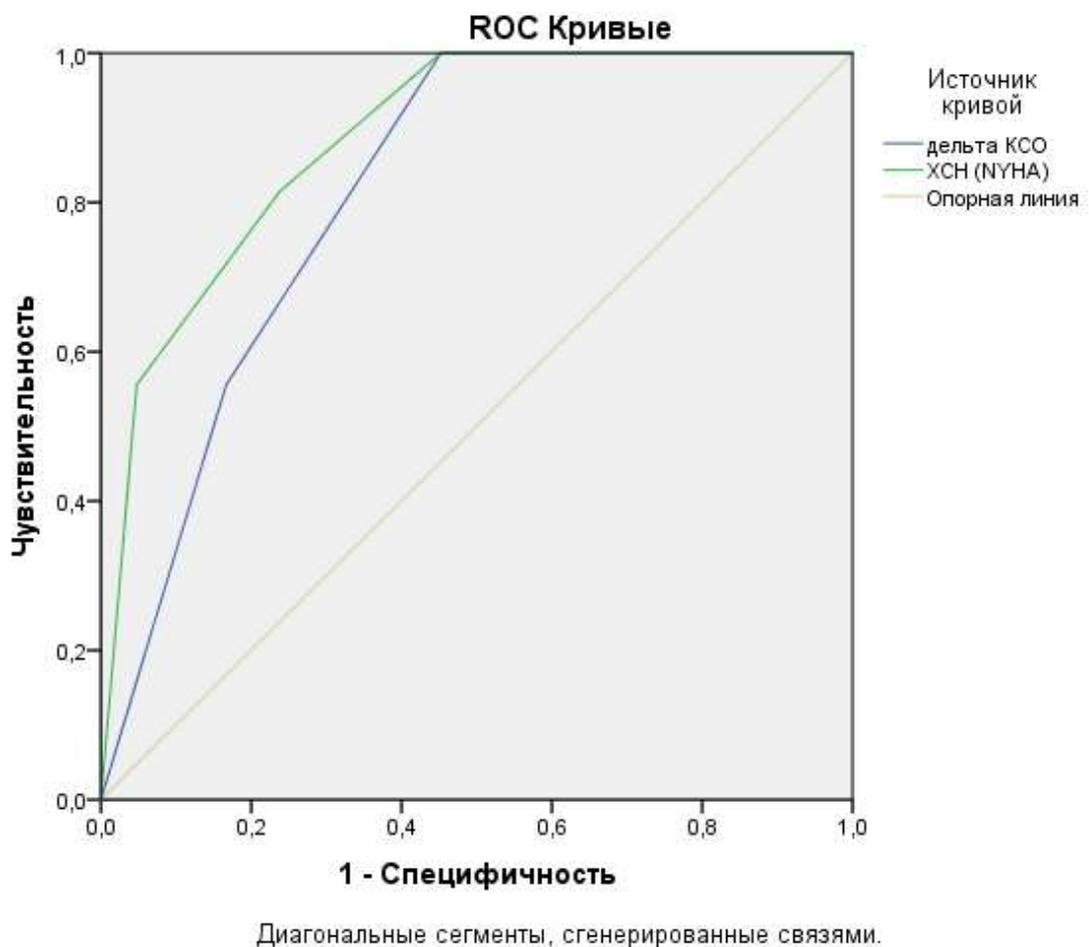


Рисунок 26 – ROC анализ связей дельты КСО и ФК СН с критерием ремоделирования ЛЖ

На рисунке 26 представлены связи с рассчитываемым критерием ремоделирования ЛЖ.

В таблице 12 представлены значения площади под кривой для дельты КСО $AUC = 0,816$ (95%ДИ: 0,718 – 0,914), $p = 0,000$; и для ФК СН $AUC = 0,886$ (95%ДИ: 0,810 – 0,961) , $p = 0,000$.

Таблица 12 – Значение площади под кривой КСО и ФК СН при расчете критерия ремоделирования ЛЖ

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка*	Асимптотическая Значимость**	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
дельта КСО	0,816	0,050	0,000	0,718	0,914
ФК СН	0,886	0,039	0,000	0,810	0,961

Примечание: для переменной или переменных результатов проверки: дельта КСО, ФК СН есть по крайней мере одна связь между группой положительного актуального состояния и группой отрицательного актуального состояния. Статистика может быть смещена.

* В соответствии с непараметрическим предположением

** Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5

3.7 Вычисление оптимальной точки отсечения критерия ремоделирования левого желудочка при ишемической болезни сердца

При анализе работоспособности модели нами был определен оптимальный прогностический критерий развития функционального ремоделирования – точка отсечения. При рассмотрении значения точки отсечения учитывались как клинические данные, то есть тяжесть течения СН, так и данные, полученные при визуальной оценке зон нарушения локальной сократимости, и результаты регрессионного анализа. При проведении ROC анализа были рассмотрены точки отсечения со значением 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3. Значение 1,8 с диагностической эффективностью 64 % чувствительностью 58% и специфичностью 68 % определяло принадлежность к значимому классу сердечной недостаточности. Значение 1,9 с диагностической эффективностью 60% чувствительностью 53% и специфичностью 65% определяло принадлежность к значимому классу сердечной недостаточности. Значение 2,0 с диагностической эффективностью 69%

чувствительностью 67% и специфичностью 72% определяло принадлежность к значимому классу сердечной недостаточности. При точке отсечения 2,1, то есть при значении критерия 2,1 можно с диагностической эффективностью 90,1%, чувствительностью 82,8% и специфичностью 95,2% утверждать, что у пациента будет развиваться ремоделирование ЛЖ с клиническими проявлениями сердечной недостаточности. Площадь под кривой (AUC) = 0,986. Более высокие значения критерия показали более высокую специфичность и чувствительность. На рисунке 27 представлен расчет чувствительности и специфичности модели с показателем критерия 2.1

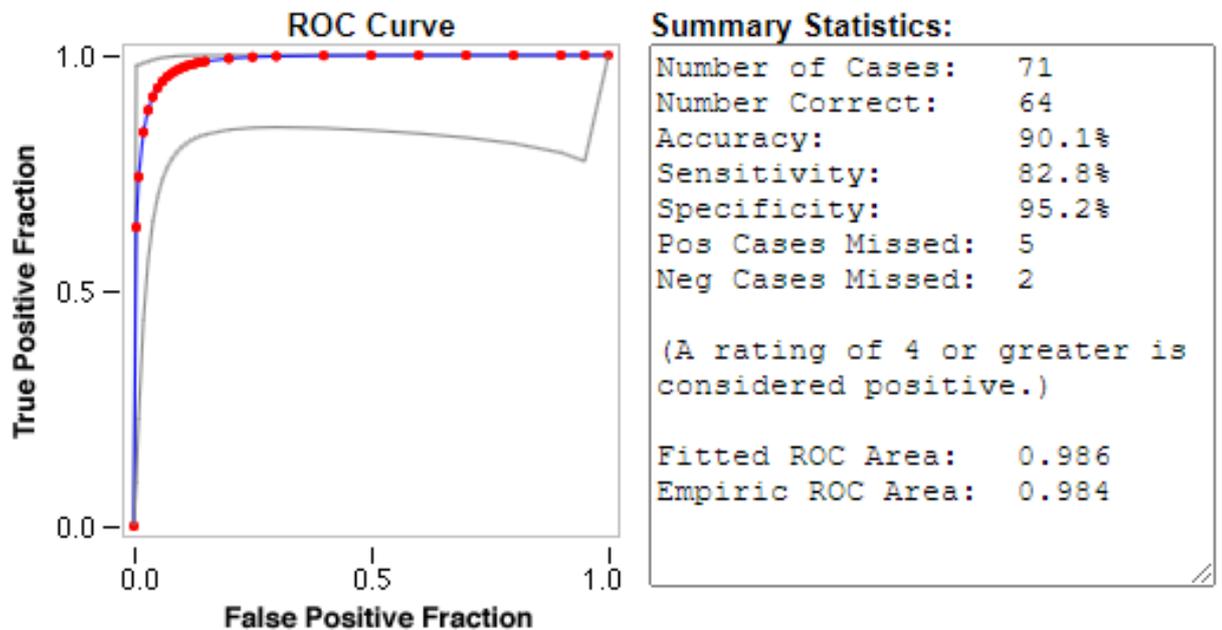


Рисунок 27 – График ROC анализа критерия ремоделирования при значении 2,1.

Примечание: True positive fraction – истинно положительные случаи. False positive fraction – ложноположительные случаи. ROC curve – график ROC кривой. Summary Statistics – итоговая статистика. Number of cases – количество наблюдений. Number Correct – количество корректных наблюдений. Accuracy – точность (диагностическая эффективность). Sensitivity – чувствительность. Specificity – специфичность. ROC Area – площадь под кривой

Таким образом, мы смогли определить точку отсечения при которой возможно на достоверном уровне предполагать возможность развития клинически значимой сердечной недостаточности. Предложенный нами способ диагностики проиллюстрирован следующими клиническими примерами.

Пример 1.

Больная Б, и.б. № 14520, женщина 57 лет, госпитализирована в кардиохирургическое отделение. При поступлении предъявляла жалобы на появление загрудинных болей при нагрузке. Клинический диагноз: ИБС, стенокардия напряжения, ФК III. Постинфарктный кардиосклероз (2013 г.). Атеросклероз аорты и коронарных артерий. ХСН (НУНА) III. Гипертоническая болезнь III стадии, достигнутой 3 степени, группа риска 4 (очень высокий). По данным коронароангиографии выявлено мультифокальное поражение – стеноз ПМЖВ 70%, стеноз ОВ 60%, стеноз ПКА 90%. По данным стандартной эхокардиографии: дилатации полостей сердца не выявлено, КДО 98 мл, КСО 46 мл, гипертрофия миокарда ЛЖ, МЖП 11 мм, ЗСЛЖ 12мм. Систолическая функция не нарушена ФВ 58 %. Зон нарушения локальной сократимости миокарда не выявлено. Пациентке выполнена стресс-эхокардиография с АТФ со скоростью введения стресс-агента 140 мкг/кг/мин, эффект максимальной гиперемии миокарда достигнут. По данным визуальной оценки появилась зона нарушения локальной сократимости - акинез нижней стенки ЛЖ. На пике нагрузки оценены показатели деформации и проведено вычисление по формуле (6).

$$Y=1,346-0,276*-5,4+0,013*-7-0,016*3-0,122*0-0,025*-10+0,058*-15+0,012*24-0,094*-1,1+0,047*-0,5-0,099*0,7=2,3$$

В результате полученное значение больше 2,1, что соответствует критерию развития функционального ремоделирования. В связи с высоким риском развития сердечной недостаточности из-за формирования неблагоприятного варианта ремоделирования пациентке предложено, а затем успешно выполнено аортокоронарное шунтирование.

Пример 2.

Больной А., и.б. № 3267, 60-летний мужчина при поступлении в стационар предъявлял жалобы на периодически возникающую одышку при физической нагрузке. Клинический диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения, ФК III. Постинфарктный кардиосклероз (2015 г.). ХСН (НУНА) II. Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, группа риска 4 (очень высокий). По данным

коронароангиографии выявлено мультифокальное поражение – стеноз ПМЖВ 70%, стеноз ОВ 40%, стеноз ПКА 70%. По данным стандартной эхокардиографии: дилатации полостей сердца не выявлено, КДО 91 мл, КСО 38 мл, гипертрофия миокарда ЛЖ МЖП 11 мм, ЗСЛЖ 11 мм, ФВ 59%. Зон нарушения локальной сократимости миокарда не выявлено. Пациенту была выполнена стресс-эхокардиография с АТФ со скоростью введения препарата 140 мкг/кг/мин, для достижения эффекта скорость была увеличена до 175 мкг/кг/мин. По данным визуальной оценки зон нарушения локальной сократимости на фоне пробы не выявлено. На пике нагрузки оценены показатели деформации и вычислено значение критерия ремоделирования.

$$Y=1,346-0,276*-5,4+0,013*-11-0,016*8,7-0,122*0,9-0,025*-14+0,058*-22+0,012*33-0,094*-0,1+0,047*4,1-0,099*0,5=2,1$$

В результате полученное значение равно 2,1 что соответствует критерию развития функционального ремоделирования. Пациенту в последующем выполнено оперативное лечение- реваскуляризация миокарда путем ЧКВ, стентирования правой коронарной артерии.

Пример 3.

Больной Т, и.б. № 6734, мужчина 57 лет, поступил в отделение кардиохирургии с жалобами на периодически возникающее чувство дискомфорта за грудиной. Клинический диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения, ФК 1. ХСН (НУНА) 1. Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемое течение, группа риска 4 (очень высокий). По данным коронароангиографии выявлено мультифокальное поражение – стеноз ПМЖВ 60%, стеноз ОВ 65%, стеноз ПКА 60%. По данным стандартной эхокардиографии: дилатации полостей сердца не выявлено, КДО 150 мл, КСО 45 мл, толщина стенок МЖП 10 мм, ЗСЛЖ 10 мм, ФВ 52 %. Зон нарушения локальной сократимости миокарда не выявлено. Пациенту выполнена стресс-эхокардиография с АТФ со скоростью введения препарата 140 мкг/кг/мин с повышением дозы до 175 мкг/кг/мин до появления гемодинамического эффекта. По данным визуальной оценки сомнительная зона

гипокинеза нижней стенки. На пике нагрузки оценены показатели деформации и вычислены по формуле.

$$Y=1,346-0,276*-4,7+0,013*-12-0,016*7,4-0,122*1,2-0,025*-13+0,058*-22+0,012*32-0,094*X-1+0,047*3,2-0,099*1=1,86$$

В результате полученное значение меньше 2,1, что соответствует критерию отсутствия функционального ремоделирования. Пациенту продолжена консервативная терапия и наблюдение.

Таким образом, способ обеспечивает выявление пациентов с высоким риском неблагоприятного ремоделирования и позволяет своевременно внести коррективы в план лечебных мероприятий с целью профилактики развития сердечной недостаточности. При наличии признаков неблагоприятного ремоделирования и выявленных при коронарографии значимых поражений коронарных артерий может быть рекомендовано проведение хирургической реваскуляризации миокарда ЛЖ.

3.8 Хронометраж процедуры диагностики и постобработки результатов

Для оценки возможности внедрения способа диагностики в клиническую практику был проведен хронометраж диагностической процедуры и постобработки результатов. Осмотр пациента перед диагностической процедурой, запись ЭКГ, измерение АД и ЧСС – 5-10 минут. Постановка периферического венозного катетера и подключение системы для непрерывного проведения инфузии – 5-7 минут. Запись стандартной ЭхоКГ+ четырехмерной ЭХоКГ до введения АТФ – 5-7 минут. Введение препарата АТФ внутривенно микроструйно до достижения эффекта вазодилатации - 5-10 минут. Запись стандартной ЭхоКГ+ четырехмерной ЭХоКГ на пике нагрузочной пробы, а также контроль ЭКГ – 5-7 минут. Прекращение внутривенного введения препарата, пауза 5 минут, контроль параметров АД и ЧСС, контрольная запись стандартной ЭхоКГ + четырехмерной ЭХоКГ, а также контроль ЭКГ, отсоединение системы для внутривенного введения препаратов – 5-10 минут. По окончании процедуры проводится постобработка результатов на том же УЗ-сканере. Так как все

параметры стрейна считаются одновременно и автоматически, а показатели глобального стрейна вынесены в отдельную строку и не требуют оценки сегментарной модели «бычий глаз» с определением локализации патологического процесса, то для внесения данных показателей в формулу для расчетов требуется 10-15 минут. Таким образом по нашим расчетам длительность стресс-эхокардиографии с расчетом критерия ремоделирования составила от 45 до 72 минут в среднем 58,7 (95% ДИ: 50-63) минут.

На рисунке 28 представлен расчет в минутах процедуры выполнения протокола стресс-эхокардиографии с полуавтоматизированной обработкой деформационных и структурных показателей и расчетом критерия ремоделирования.

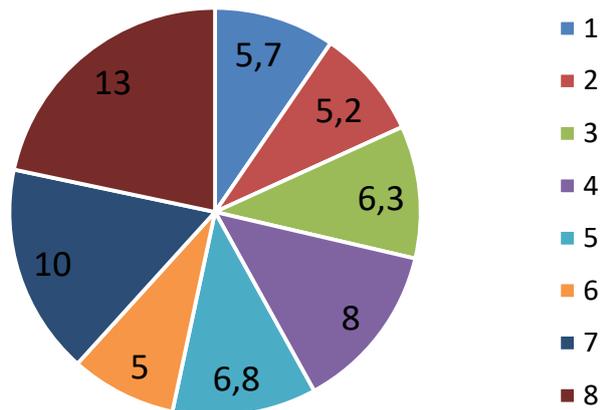


Рисунок 28 – Хронометраж 4D СЭхоКГ с АТФ + АГІ и постобработки результатов

Примечание: 1. Осмотр пациента, мин. 2. Катетеризация периферической вены, мин. 3. Запись стандартной ЭхоКГ и 4D ЭхоКГ, мин. 4. Внутривенное микроструйное введение АТФ, мин. 5. Запись стандартной ЭхоКГ и 4D ЭхоКГ, мин. 6. Пауза до восстановления гемодинамических показателей, мин. 7. Контрольная запись видеопетель и осмотр пациента, мин. 8. Постобработка результатов+ заполнение таблицы Excel для расчета критерия ремоделирования, мин.

Проведение инструментального исследования оптимизировано разработкой протокола в программе Excel, который представлен на рисунке 29. При внесении

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании для изучения процессов ремоделирования ЛЖ у больных с ИБС с сохраненной ФВ ЛЖ применен один из самых современных ультразвуковых диагностических методов – 4D – speckle-tracking-эхокардиография в сочетании с фармакологической нагрузочной пробой с АТФ. Получить соответствующие результаты стало возможным благодаря четко спланированному исследованию. Цель и задачи исследования были сформулированы после подробного обзора и анализа общемировых тенденций развития и внедрения диагностических методов оценки ремоделирования левого желудочка сердца. Особое внимание при анализе уделено диагностике субклинических изменений, которые впоследствии могут привести к развитию сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца.

При изучении систематических обзоров и клинических рекомендаций, связанных с темой диссертационной работы выявлено, что большая часть исследований характеризует ремоделирование ЛЖ путем оценивания объемных изменений с помощью стандартных эхокардиографических методик. В единичных исследованиях акцентируется внимание на том, что 2D speckle-tracking эхокардиография с изучением показателей глобальной продольной деформации, базальной и апикальной ротации, а также твистинга отражают изменения функции миокарда, в то время как, стандартные показатели - конечный диастолический объем, конечный систолический объем и фракция выброса левого желудочка, значимую динамику не показывают (Керчева М.А. и соавт., 2016, Павлюкова Е.Н. и соавт., 2015, Lazar et al., 2023). В формировании одной из идей исследования использованы последние достижения современной технологии 4D speckle-tracking эхокардиографии для изучения свойств стенки ЛЖ, таких как растяжимость, жесткость, способность к скручиванию (Spinelli L. et al, 2013, Murin P. et al., 2015, Qin W., et al. 2022). Для повышения информативности, разработанной нами,

диагностической методики, использованы возможности стресс-эхокардиографии с вазодилататором (Picano E., 2023).

По результатам анализа изученных данных была сформулирована основная гипотеза научного исследования, которая состояла в том, что для улучшения диагностики субклинических изменений у пациентов с ИБС и сохраненной ФВ и для выявления предикторов неблагоприятного ремоделирования ЛЖ необходимо проведение нагрузочной фармакологической пробы с регистрацией показателей деформации методом speckle-tracking. Актуальность выявления изменений у пациентов с сохраненной ФВ подчеркивается в новейших рекомендациях 2022 года американского кардиологического сообщества и американского сообщества по СН, так как первичная профилактика нарушений показана уже на стадии А (пациенты с риском развития сердечной недостаточности), и на стадии В (пациенты с предсердной недостаточностью) (Heidenreich A. et al., 2022).

Согласно клиническим рекомендациям по ХСН сердечную недостаточность с сохраненной ФВ характеризуют комплекс клинических и лабораторных симптомов, в частности, эхокардиографических - гипертрофия левого желудочка и/или увеличение левого предсердия, а также диастолическая дисфункция ЛЖ (Терещенко С.Н. и соавт., 2020). Так как данные критерии достаточно неспецифичны (Naguech SF. et al., 2016), мы поставили перед собой задачу определить спектр параметров деформации миокарда, позволяющих определить предикторы ремоделирования, впоследствии проявляющиеся сердечной недостаточностью. У пациентов с ИБС, осложненной сердечной недостаточностью для уточнения степени тяжести патологического процесса необходимо проводить нагрузочные пробы. Выбор пробы с АТФ основан на том, что нас интересовали не резервные возможности миокарда как при классической стресс-эхоКГ с добутамином, а в большей мере степень повреждения коронарного русла: макро- и микрососудистое поражение. Патологический процесс, такой как периваскулярный фиброз, вызванный гипертонической болезнью, патологией коронарных артерий, гипертрофией миокарда, сахарным диабетом, могут вызывать микрососудистый спазм за счет повышения тонуса в покое и недостаточной

вазодилатации во время стресса. Такой эффект вазодилататоров, как индуцирование ишемии и стресса, может быть оценен с помощью неинвазивных функциональных методов таких как: радионуклидная сцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная томография и стресс-эхокардиография. Ранее, радионуклидная сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография с вазодилататорами были традиционными методиками визуализации миокардиальной перфузии, напротив, стресс-эхокардиография и МРТ использовались для оценки движения стенки и изменения локальной сократимости (Кушнарев С.В., Железняк И.С. и соавт., 2022). Параметры глобального пикового циркулярного $-6,7\%$ и радиального стрейна $15,45\%$, полученные с помощью технологии *tissue-tracking* в большей степени характеризуют постинфарктное ремоделирование ЛЖ, в отличие от ФВ с чувствительностью $83,6$ и специфичностью $72,1\%$ (Zou Q. et al., 2020). В настоящее время МРТ с контрастом и стресс-эхокардиография, с и без контраста, используются для комбинированной оценки изменений локальной сократимости, резервной сократительной функции миокарда и визуализации миокардиальной перфузии, резерва потока. Внутривенное введение аденозина – это золотой стандарт для инвазивного оценивания микрососудистой коронарной функции, особенно эндотелий-независимой вазодилатации мелких коронарных сосудов (Picano E., 2023). По данным авторов (Juweid et al., 2021), транзиторная ишемическая дилатация при введении аденозина не была связана с неблагоприятным прогнозом у пациентов с нормальной перфузией и что количество пациентов, у которых не развились кардиальные события в ближайшие три года, было одинаковым со значением TID $1,32$ ($P=0,68$), TID $1,19$ ($P=0,40$), TID $1,15$ ($P=0,79$). Нами же, напротив, были получены результаты, показывающие, что транзиторный прирост конечного систолического объема развивается у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарных артерий с наличием значимых или пограничных стенозов. Особое внимание в работе обращено на технические возможности 4D трансдьюсера и, встроенной в прибор, программы регистрации деформации миокарда с автоматической

обработкой данных (AFI). В последних обзорах литературы также говорится о том, что при расчетах объемных параметров ЛЖ AFI метод сопоставим с МРТ сердца. При расчете ФВ ЛЖ не выявлено значимых различий между методами. Так, полуавтоматический AFI метод с более высокой корреляцией ($r=0,86$), чем МРТ показал свою эффективность (Wang C. et al., 2024).

Для проведения дальнейшей работы с данными проведен описательный анализ. Для каждой группы обследованных рассчитаны средние значения и медианы всех показателей стрейна, как глобального, так и сегментарного, представленного на стандартной семнадцатисегментарной диаграмме «бычий глаз», согласно основным руководствам по функциональной и ультразвуковой диагностике (Новиков В.И. и соавт., 2020). Средние значения показателей стрейна как глобальные, так и сегментарные: продольный, циркулярный, радиальный, по площади, скручивание, вращение были рассчитаны для пациентов с ИБС, перенесших инфаркт миокарда и без инфаркта миокарда, а также в контрольной группе.

Согласно нашей гипотезе, которая опирается на исследования других авторов, деформационные показатели у категории пациентов с ИБС и сохраненной ФВ иллюстрируют снижение растяжимости левого желудочка, повышение жесткости его стенок и нарушение сократимости как локальной в результате ишемического поражения, так и глобальной в результате изменений в кардиомиоцитах и межклеточном пространстве (Lazar M.A, et al., 2023, D Elia N. et al., 2015). Метод четырехмерной эхокардиографии имеет ряд преимуществ, которые целенаправленно использованы в работе: в течение одного сердечного цикла из апикального доступа регистрируются сразу все глобальные и региональные показатели деформации. Методом тканевого следа, при активации программы 4D auto LVQ оценивались объемные показатели (КДО, КСО) и индекс сферичности (ИС), а также глобальный продольный стрейн (GLS), глобальный циркулярный стрейн (GCS), глобальный радиальный (GRS), глобальный стрейн по площади (GAS), а также глобальное скручивание (GTWist) и глобальное вращение (GRot). Во многих исследованиях утверждается, что увеличение диастолического

объема на 20% характеризует неблагоприятное ремоделирование ЛЖ. Однако в этих исследованиях помимо увеличения КДО значительно снижена ФВ ЛЖ (Рябов В.В. и соавт., 2020). Опорной точкой в нашем исследовании стало транзиторное повышение КСО во время нагрузочного теста. Данный динамический параметр был изучен в работе китайских коллег во время стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой. По результатам исследования был сделан вывод о том, что прирост КСО является маркером многососудистого поражения ОШ - 5,02 (95%ДИ: 2,09-12,07, $p < 0,001$), а также его значение связано со степенью поражения коронарного русла (65% против 27%, $p = 0.001$) (Lu D.Y. et. al, 2022).

Выявление предикторов ремоделирования путем оценивания деформационных показателей изучается и с помощью MPT feature-tracking технологии. Китайскими коллегами было определено, что у пациентов с ремоделированием левого желудочка по сравнению с пациентами без него значительно выше показатели GLS и GCS ($P < 0.001$) и ниже GRS и ФВ ($P < 0.001$). По результатам логистического регрессионного анализа доказано, что как GLS (ОШ=1.387, 95%ДИ: 1.223-1.573; $P < 0.001$), так и ФВ (ОШ=0.951, 95% ДИ: 0.914-0.990; $P = 0.015$) являются независимыми предикторами ремоделирования. Но в отличие от мультифакторного анализа в нашем исследовании, который показывает большую чувствительность 82,8% и специфичность 95,2%, оценка одного показателя GLS является прогностическим критерием ремоделирования ЛЖ с уровнем чувствительности 74,3% и специфичности 71,9% при точке отсечения - 10,6% (Liu K. et al., 2024).

При расчете объема выборки для получения достоверных статистических выводов было проведено пилотное исследование путем построения номограммы Альтмана. Учитывалась, принятая в медицинских исследованиях достаточная мощность 80% (Наркевич А.Н. и соавт., 2019). Далее, полученные данные были изучены и обработаны статистическими методами. Группы были изучены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Затем был проведен дисперсионный анализ для выявления различий показателей в трех группах. Анализ с помощью критерия Краскера-Уоллеса проводился для групп

пациентов и здоровых лиц в исходном состоянии и на фоне нагрузочной фармакологической пробы. Поиск деформационных показателей, характеризующих ремоделирование ЛЖ осуществлялся путем сравнения изменений в показателях деформации на фоне пробы с изменениями КСО. Клиническим маркером ремоделирования нами был выбран ФК СН. Данный показатель был известен из анамнеза и истории болезни. Для проведения регрессионного анализа на первом этапе были изучены силы индивидуальных связей показателей деформации на пике нагрузочной пробы и функционального класса сердечной недостаточности.

Нами описано создание способа диагностики неблагоприятного ремоделирования ЛЖ с помощью деформационных показателей.

На рисунке 30 представлен, созданный нами макет функционального ремоделирования сердца у пациента с ИБС на пике нагрузочной пробы и сложный механизм скручивания левого желудочка, описание которого оказалось возможным посредством создания модели, включающей показатели деформации, регистрирующих движение во всех направлениях.



Рисунок 30 – Макет функционального ремоделирования левого желудочка на пике нагрузочной пробы с АТФ у пациентов с ИБС

Примечание: Слева макет левого желудочка до пробы.

1. Движение верхушки против часовой стрелки. 2. Движение основания по часовой стрелке. 3. Движение верхушки к основанию по длинной оси. 4. Систолическое утолщение миокарда ЛЖ.

Справа макет ремоделированного левого желудочка на пике пробы.

- 1 а. Движение верхушки против часовой стрелки. 2 а. Движение основания по часовой стрелке. 3 а. Движение верхушки к основанию по длинной оси. 4 а. Систолическое утолщение миокарда ЛЖ

На данном рисунке наглядно показано формирование ремоделирования ЛЖ за счет изменения движения в различных направлениях, в данном эксперименте немаловажную роль играет изменение контрактильности миокарда у пациентов с ИБС.

В нашей работе были учтены рекомендации американского радиологического общества, а также результаты метаанализа систематических обзоров, выполненных французскими учеными, свидетельствующие о том, что для изучения субклинических состояний недостаточно визуальной оценки нарушений сократительной функции миокарда, а требуется учитывать множество факторов, как клинических, так и инструментальных, характеризующих изменения в структуре и функции ЛЖ. Площадь под кривой для алгоритма, построенного с помощью машинного обучения и оценивающего как перфузию миокарда с помощью глобального перфузионного дефицита во время стресс-теста и транзиторную ишемическую дилатацию, так и клинические изменения во время стресс-теста равнялась ($0,94 \pm 0,01$) и была выше, чем при оценке экспертами ($P < 0,001$). А чувствительность и специфичность многофакторного алгоритма превышала оценку изменений экспертами и при учете только одного показателя – тотального перфузионного дефицита чувствительность алгоритма равнялась ($78.9\% \pm 4.2\%$), в то время как у экспертов ($71.1\% \pm 4.6\%$), ($P < 0.01$), специфичность алгоритма ($92.1\% \pm 2.2\%$), в то время как при расчете только тотального перфузионного дефицита ($86.8\% \pm 2.6\%$), ($P < 0.01$) (Arsanjani R. et al., 2013). То же самое касалось и оценки нескольких параметров деформации, таких как продольный стрейн, циркулярный стрейн и скручивание. Множественный регрессионный анализ показал, что многопараметрический анализ имеет большую эффективность ОШ=1,38 (95% ДИ:1,13-1,70, $p=0,002$), по сравнению только с GLS ОШ=0,75 (95% ДИ:0,54-1,06, $p=0,09$) (Huttin O. et al., 2016).

Учитывая общемировые тенденции, а также расчеты, полученные нами в ходе исследования, в модель для оценки ремоделирования ЛЖ при стресс-эхокардиографии были включены показатели деформации, имеющие наибольшую связь с классом СН. В дальнейшем путем рассмотрения различных наборов

признаков была выбрана модель с наибольшей диагностической эффективностью. В нее вошли девять показателей деформации и динамический показатель ФВ, полученные с помощью 4D speckle-tracking эхокардиографии. Наш подход отражает последние научные тенденции комплексно подходить к оценке сложного механизма сокращения миокарда во время систолы. Китайскими коллегами для оценивания неблагоприятного ремоделирования проводилось комплексное сравнение как стандартных эхокардиографических показателей: КДО ЛЖ, фракции укорочения ЛЖ, ФВ ЛЖ методом Симпсона, так и показателей стрейна: ФВ ЛЖ методом трехмерной speckle-tracking эхокардиографии, глобальный продольный и циркулярный стрейн, скручивание, угол скручивания, дисперсия пикового стрейна, комплексный миокардиальный индекс (Qin Y. et al., 2022). Американские ученые также склоняются к мнению о необходимости комплексной оценки как глобального, так и регионарного постинфарктного ремоделирования левого желудочка для эффективного прогнозирования осложнений (D'Elia N. et al., 2015). Ряд авторов строили многофакторную модель постинфарктного неблагоприятного ремоделирования с помощью регрессионного анализа. Были выявлены такие факторы как окружность талии, мозговой натрийуретический пептид, индекс КСО, ФВ ЛЖ, конечносистолический левожелудочковый эластанс, приведенный к площади поверхности тела, индекс левожелудочково-артериального сопряжения. Конечными точками считались развитие повторного инфаркта миокарда или декомпенсация сердечной недостаточности. Отношение шансов развития неблагоприятного исхода составило 8,5 (95% ДИ – 2,4-30,5) (Олейников В.Э. и соавт., 2022).

Следующим этапом исследования стало определение критерия функционального ремоделирования, который позволяет разделять пациентов по вероятности развития сердечной недостаточности клинически значимого функционально класса (не менее II ф.к. по NYHA). Для определения точки отсечения были выбраны характеристики чувствительности и специфичности более 80%, что соответствует достоверному уровню диагностической эффективности критерия.

Для подтверждения не только эффективности данного способа диагностики, но и целесообразности его проведения был проведен хронометраж 4D speckle-tracking стресс-эхокардиографии с АТФ с учетом работы программы полуавтоматической обработкой данных и временных затрат по расчету критерия.

В заключении приведены количественные результаты проведенного исследования и представлены данные об эффективности и целесообразности внедрения нового способа диагностики ремоделирования ЛЖ. Как нам представляется, наша методика демонстрирует правильность подхода комплексной оценки сразу несколько параметров стрейна для получения более достоверных результатов, характеризующих ремоделирование ЛЖ. Так, в работе китайских ученых, помимо подтверждения преимуществ 3D для выявления ремоделирования (было установлено, что площадь под кривой 3D GLS (0.82) была достоверно выше, чем 2D GLS (0.72, $p = 0.034$), а также 3D GAS (0.68, $p < 0.001$) и 3D GRS (0.68, $p < 0.001$)), также приведены результаты многофакторного анализа целого ряда показателей (2D GLS, 3D GLS, 3D GAS и 3D GRS), показывающего, что эти показатели являются независимыми предикторами ремоделирования у пациентов с ИБС, перенесших ИМ (Xu L. et. al., 2017).

В нашем исследовании диагностическая эффективность модели, предсказывающей ремоделирование с появлением клинических признаков СН равна 95,2 %, а чувствительность 82,8 %, в то время как существующие методы диагностики, (к примеру, позитронно-эмиссионная томография) имеют более низкие аналогичные показатели эффективности. Так коэффициент транзиторной дилатации вместе с расчетом перфузионного индекса позволяет представить данные о тяжести ИБС с чувствительностью от 64% до 71% ($p < 0,05$) (Pocock S.J. et al., 2006). Немецкие авторы получили более высокие значения чувствительности 93% и специфичности 100% для прогнозирования развития сердечной недостаточности с сохраненной ФВ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, когда использовали значение GLS, полученное методом feature-tracking, вместе с показателем NT-pro BNP (Tanacli R. et al., 2020). Такие же изменения в объемных показателях как транзиторная ишемическая дилатация, были изучены в

исследовании японских авторов, где стресс-тест с АТФ проводили пациентам с коронарной болезнью сердца с целью выявления оглушенного миокарда, как признака тяжелой ИБС и СН. Только регистрация показателей опять же была выполнена с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Во время стресс-теста у пациентов с ИБС КДО повышался с 72 ± 21 мл до 74 ± 21 мл ($p = 0,01$), КСО повышался с 25 ± 12 мл до 28 ± 13 мл ($p = 0,001$), а ФВ снижалась с $66\% \pm 8\%$ до $63\% \pm 9\%$ ($p < 0,002$) (Yuka O. et al., 2008).

Таким образом, в сравнительном аспекте, наш метод диагностики ремоделирования демонстрирует свою неплохую работоспособность.

Применение разработанного нового способа диагностики у пациентов с ИБС позволяет более дифференцированно подходить к ведению пациентов с сохраненной ФВ, что отличает наше исследование от множества работ, в которых акцент делается на выявление прогностических маркеров деформации у пациентов со сниженной ФВ.

При создании нашей модели были изучены последние запатентованные диагностические методы оценки ремоделирования ЛЖ в РФ:

1) «Способ многофакторного прогнозирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) после первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в течение 48-недельного наблюдения» (патент РФ № 2754798 от 07.09.2021). Авторы прогнозируют прогрессирующее течение ХСН у пациентов в течение 48 недель после первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Однако, предложенный авторами способ не позволяет прогнозировать негативное ремоделирование у пациентов с ФВ ЛЖ более 50%.

2) «Способ прогнозирования развития ремоделирования левого желудочка после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и сердечной недостаточности с использованием многофакторной регрессионной модели» (патент РФ № 2806237 от 01.11.2022). В этой работе авторы прогнозировали неблагоприятное ремоделирование с помощью множественной логистической регрессии, которая позволяла оценить совокупное влияние данных лабораторных исследований и стандартной эхокардиографии.

3) «Способ отбора пациентов с декомпенсацией ишемической хронической сердечной недостаточности на проведение эндомиокардиальной биопсии» (патент РФ № 2728095 от 28.07.2020). Авторы диагностируют негативное ремоделирование миокарда ЛЖ с помощью двухмерной speckle-tracking эхокардиографии, а именно показателей скручивания и вращения. Но данная работа посвящена пациентам с декомпенсацией ХСН.

Опять-таки следует подчеркнуть, что во всех вышеперечисленных работах не учитывался такой критерий, как сохраненная фракция выброса.

Таким образом в нашем исследовании подтверждено, что трехмерная стресс-эхокардиография с АТФ с применением методики тканевого следа может служить эффективным инструментом прогнозирования ремоделирования левого желудочка у пациентов с ИБС с сохраненной ФВ. Применение данной методики у пациентов с ИБС позволяет более дифференцированно подходить к ведению пациентов с сохраненной ФВ, так как позволяет обнаружить предикторы ремоделирования левого желудочка, которые являются маркерами сердечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ремоделирование левого желудочка при ишемической болезни сердца с сохраненной фракцией выброса связано со снижением сегментарной контрактильности миокарда и, как следствие, нарушением функции изгнания левого желудочка, проявляющегося не столько в изменении размеров его полости, сколько изменением процессов скручивания и вращения.

Метод трехмерной speckle-tracking эхокардиографии в реальном масштабе времени для регистрации сократимости всех участков миокарда в течение одного сердечного цикла позволяет изучать функциональный резерв левого желудочка, а 4D авто LVQ технология количественно оценивает биомеханику миокарда левого желудочка.

Разработанный нами способ диагностики ремоделирования левого желудочка основан на формировании кратковременной стресс-индуцированной ишемии миокарда, приводящей к транзиторной дилатации полости левого желудочка во время систолы у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Расчет деформационных показателей в динамике до и на пике нагрузочной пробы показал, что у пациентов с ишемической болезнью сердца значительно изменены показатели, в особенности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. При анализе совокупности значений деформационных показателей была выбрана наиболее достоверная модель, характеризующая функциональный резерв левого желудочка. При четком соблюдении протокола исследования данный способ показал не только свою эффективность, но и безопасность у пациентов с ишемической болезнью сердца с сохраненной фракцией выброса.

Новый способ диагностики ремоделирования левого желудочка может быть использован для ранней диагностики сердечной недостаточности у пациентов со значимыми и пограничными стенозами коронарных артерий, что позволит

проводить своевременную реабилитацию пациентов и/или проводить хирургическую реваскуляризацию миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у пациентов с ИБС с перенесенным инфарктом миокарда и без перенесенного инфаркта миокарда и у здоровых лиц имеются различия в исходных показателях деформации: глобальном продольном стрейне ($\chi^2=45,619$, $p=0,00$), верхушечном скручивании ($\chi^2=12,190$, $p=0,002$), глобальном циркулярном стрейне ($\chi^2=27,788$, $p=0,00$), глобальном стрейне по площади ($\chi^2=6,552$, $p=0,038$). Более рельефно различия в группах проявляются при 4D стресс-эхокардиографии с АТФ по следующим параметрам: глобальному продольному стрейну ($\chi^2=45,142$, $p=0,00$), верхушечному скручиванию ($\chi^2=14,017$, $p=0,002$), глобальному циркулярному стрейну ($\chi^2=28,694$, $p=0,00$), глобальному стрейну по площади ($\chi^2=20,785$, $p=0,000$).

2. У пациентов с ИБС с сохраненной фракцией выброса левого желудочка выявлена сильная корреляционная связь глобального продольного стрейна ($r=0,74$, $p=0,01$), умеренная – глобального стрейна по площади ($r=0,6$, $p=0,01$) с изменением конечного систолического объема; умеренная корреляционная связь верхушечной ротации ($r=0,42$, $p=0,00$) с изменением конечного систолического объема; средняя корреляционная связь глобального скручивания ($r=0,33$, $p=0,01$) с изменением конечного диастолического объема; слабая корреляционная связь с низким уровнем значимости глобального продольного стрейна ($r=0,12$, $p=0,31$) и ротации ($r=0,15$, $p=0,23$) с изменением сферического индекса при 4D стресс-эхокардиографии с АТФ.

3. В ходе корреляционного анализа определено, что ряд показателей деформации, такие как глобальный продольный стрейн ($r=0,77$, $p=0,00$), глобальный циркулярный стрейн ($r=0,6$, $p=0,02$), глобальный стрейн по площади ($r=0,62$, $p=0,05$) обнаруживают сильную индивидуальную связь с функциональным классом сердечной недостаточности. В результате регрессионного анализа подтверждена сильная связь транзиторного увеличения конечного систолического объема во время стресс-теста с функциональным классом сердечной недостаточности ($\beta=0,8$, t-критерий 11,02 ($p=0,00$)).

4. Разработана эффективная модель прогнозирования ремоделирования левого желудочка на основе оценки десяти показателей, полученных во время проведения 4D стресс-эхокардиографии с АТФ у пациентов с ИБС с сохраненной фракцией выброса. Определен критерий ремоделирования, равный 2,1 (диагностическая эффективность 90,1%, чувствительность 82,8% и специфичность 95,2%, площадь под кривой 0,986).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения 2-3 ф.к., ХСН I-III функциональный класс по NYHA при поступлении в стационар проводится диагностическая коронароангиография, где определяется объем поражения коронарных артерий. При выявлении стенозов более 60% для определения риска развития неблагоприятного ремоделирования миокарда левого желудочка рекомендуется использование 4D СЭхоКГ с АТФ.

2. С помощью разработанного способа диагностики рассчитывается критерий ремоделирования левого желудочка для прогнозирования риска развития сердечной недостаточности.

3. При получении значения критерия ремоделирования у пациентов с ИБС и сохраненной фракцией выброса более или равного 2,1 рассматривается вопрос о возможности хирургической коррекции стенозирующего поражения коронарных артерий, а именно, реваскуляризации миокарда левого желудочка.

4. При значении критерия ремоделирования менее 2,1 решается вопрос о возможности дальнейшего наблюдения за пациентом с проведением консервативной терапии и реабилитационных мероприятий.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Более чувствительным методом в выявлении нарушения функции миокарда может стать эхокардиография с введением ультразвуковых контрастов. При появлении возможности использовать ультразвуковые контрасты перспективным является исследование диастолической фазы движения миокарда и оценка сегментарных показателей деформации в данной фазе сердечного цикла. Гипотетически модель с перфузионным индексом и набором показателей стрейна должна еще более точно выявлять пациентов высокого риска по развитию сердечной недостаточности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТФ – аденозинтрифосфат
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛС – индекс локальной сократимости
ИМ – инфаркта миокард
ИС – индекс сферичности
КДО – конечный диастолический объем
КСО – конечный систолический объем
ЛЖ – левый желудочек
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
СН – сердечная недостаточность
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ – эхокардиография
GAS – глобальный стрейн по площади
GCS – глобальный циркулярный стрейн
GLS – глобальный продольный стрейн
GRot – глобальное вращение
GRS – глобальный радиальный стрейн
GTwist – глобальное скручивание
STE – speckle-tracking (спекл-трекинг) эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алехин, М.Н. Двухмерная спекл-трекинг-эхокардиография для оценки деформации миокарда и камер сердца / М.Н. Алехин // М.: Издательский дом Видар. М. — 2022. — 112с.
2. Беленков, Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. / Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т.4, № 14. — С.161-163.
3. Васюк, Ю.А. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / Ю.А. Васюк // Российский кардиологический журнал. — 2012. — Т. 3, №95. — С.1-28.
4. Выявление симптом-связанных коронарных артерий у больных ИБС с помощью трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосватом / Н.Ю. Неласов, А.В. Поморцев, Э.А. Арзуманян [и др.] // Инновационная медицина Кубани. — 2021. — Т. 24, № 4. — С.26-32.
5. Гаджиева, Л. Типы ремоделирования левого желудочка у больных гипертонической болезнью пожилого и старческого возраста / Л. Гаджиева, К. Масуев, М. Ибрагимова // Российский кардиологический журнал. — 2013. — Т.99, № 1. — С.70-74.
6. Диагностика и лечение апикальной гипертрофической кардиомиопатии левого желудочка / С.А. Скопецкая, Т.В. Леонтьева, Т.В. Мусуриевская, О.С. Серебрянникова // Кардиология. — 2022. — Т.62, №2. — С.42-46.
7. Загидуллин, Н.Ш. Особенности фармакологического воздействия на симпатический тонус и частоту сердечных сокращений при сердечно-сосудистых заболеваниях. / Н.Ш. Загидуллин, Ш.З. Загидуллин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — Т.8, №2. — С.89-94.
8. Иванов, С.И. Практическое применение неинвазивных функциональных показателей левого желудочка при стресс-эхокардиографии в диагностике стабильной ишемической болезни сердца / С.И. Иванов, М.Н. Алехин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2023. — Т.16, №1. — С.12-16.

9. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг // Практическая Медицина. —2011. — С.480
10. Многофакторная модель прогнозирования неблагоприятного постинфарктного ремоделирования левого желудочка, включающая левожелудочково-артериальное сопряжение / В.Э. Олейников, Л.И. Саламова, О.Г. Квасова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2022. — №. — С.43-56.
11. Наркевич, А.Н. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] — 2019. — Т.65, №6. — С.10.
12. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2013. — Т.14, №7. — С.379–472
13. Новиков, В.И. Эхокардиография. Методика и количественная оценка / В.И.Новиков, Т.Н.Новикова // МЕДпресс-информ, 2020. - 120 с.
14. Новый алгоритм стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом / Н.Ю. Неласов, М.Н. Моргунов, Р.В. Сидоров [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2020. — Т.101, №5. — С.288-295
15. Овчинников, А.Г. Патогенетический подход к терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев, О.Н. Свирида // Кардиологический вестник — 2011. — № 1. — С.30-39
16. Олейников, В.Э. Способ прогнозирования развития ремоделирования левого желудочка после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и сердечной недостаточности с использованием многофакторной регрессионной модели. Патент РФ № 2806237 / В.Э. Олейников, Л.И. Саламова, О.Г. Квасова. // Бюл. Изобретения. Полезные модели. – 2023. - № 31. – С. 1-9.

17. Осипова, О.А. Характер ремоделирования миокарда левого желудочка сердца у больных постинфарктным кардиосклерозом. / О.А. Осипова, А.Ю. Вахрамеева // *Фундаментальные исследования* — 2007. — № 8. — С.81-82.
18. Результаты планирования пластики постинфарктных аневризм левого желудочка на основе магнитнорезонансной томографии и трехмерного моделирования / С.В. Кушнарев, И.С. Железняк, В.Н. Кравчук [и др.] // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. — 2022. — С. 67-76.
19. Ремоделирование левого желудочка сердца в зависимости от вегетативного статуса у больных, перенесших инфаркт миокарда / О.В.Замахина, С.С. Бунова, Е.В. Усачева [и др.] // *Современные проблемы науки и образования* — 2016. — № 3. — С.118.
20. Римашевская, Н.М. Социальная политика сбережения народа: радикальное изменение негативного тренда здоровья российского населения / Н.М. Римашевская // *Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз*. — 2010. — Т.12, №4. — С.48-61.
21. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: Физиологическая роль и значение в клинической практике / Е.Н. Павлюкова, Д.А. Кужель, Г.В. Матюшин [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* — 2015. — Т.11, №1. — С.68-78.
22. Рыбакова, М.К. Эхокардиография от М.К. Рыбаковой / М.К. Рыбакова, В.В. Митьков, Д.Г. Балдин // *Видар-М*. — 2023. — №. — С.557.
23. Способ многофакторного прогнозирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) после первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в течение 48-недельного наблюдения». Патент РФ № 2754798 / В.Э. Олейников, Е.В. Душина, Ю.А. Барменкова [и др.] // *Бюл. Изобретения. Полезные модели*. — 2021. - № 25. – С. 1-9.
24. Способ отбора пациентов с декомпенсацией ишемической хронической сердечной недостаточности на проведение эндомиокардиальной биопсии. Патент РФ №2728095 / В.В. Рябов, Е.В. Кручинская, Ю.В. Роговская [и др.] // *Бюл. Изобретения. Полезные модели*. – 2019. - № 22. – С. 1-8.

25. Стабильная ишемическая болезнь сердца. / О.Л. Барабаш, Ю.А. Карпов, В.В. Кашталап [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 4076.
26. Стандартизация проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД) / М. Н. Алехин, С. Ю. Бартош-Зеленая, Н. Ф. Берестень [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2021. – № 2. – С. 63-79.
27. Функциональная диагностика : Национальное руководство. Краткое издание / С. Н. Авдеев, А. С. Аксельрод, М. В. Александров [и др.]. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2023. – С.640.
28. Хаит, Г.Я. Структурно-функциональное ремоделирование левого желудочка при дисплазии соединительной ткани сердца / Г.Я. Хаит, В.Э. Нечаева, С.В. Гусева // Мед. Вестник Северного Кавказа. — 2006. — № 4 — С.35-39.
29. Хроническая сердечная недостаточность / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 4083.
30. Швец, Д.А. Спекл-трекинг эхокардиография в оценке систоло-диастолической функции левого желудочка при ишемической болезни сердца с учетом особенностей строения миокарда / Д.А. Швец, С.В. Поветкин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2021. — № 2. — С.19-38.
31. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. / P. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 2022. — Vol.79, N17. — P.263-421
32. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group / T. Erdei, O.A. Smiseth, P. Marino, A.G. Fraser // Eur J Heart Fail — 2014. — Vol.16. — P.1345-1361

33. Abate, E. Value of threedimensional speckle-tracking longitudinal strain for predicting improvement of left ventricular function after acute myocardial infarction. / E. Abate, G. Hoogslag, M. Antoni // *Am J Cardiol* — 2012. — Vol.110. — P.961-967
34. Adenosine and adenosine receptor-mediated action in the coronary microcirculation / Y. Zhang, B. Wernly, X. Cao [et al.] // *Basic Res Cardiol.* — 2021. — Vol.116. — P.22.
35. Accuracy of three-dimensional systolic dyssynchrony and sphericity indexes for identifying early left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. / A. Karuzas, E. Rumbinaite, D. Verikas [et al.] // *Anatol J Cardiol.* — 2019. — Vol.22, N1. — P.13-20.
36. Analysis of left ventricular volumes and function—a multicenter comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast enhanced 2D and 3D echocardiography. / R. Hoffmann, G. Barletta, S. von_Bardeleben [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr* — 2014. — Vol.27. — P.292-301.
37. Automated Quantitative Nuclear Cardiology Methods / M. Motwani, D.S. Berman, G. Germano, P.J. Slomka. // *Cardiol Clin* — 2016. — Vol.34, N1. — P.47-57.
38. Badano, L.P. High volume-rate three-dimensional stress echocardiography to assess inducible myocardial ischemia: a feasibility study / L.P. Badano, D. Muraru, F. Rigo // *J Am Soc Echocardiogr.* — 2010. — Vol.23, N6. — P.628-635.
39. Badano, L.P. The clinical benefits of adding a third dimension to assess the left ventricle with echocardiography / L.P. Badano // *Scientifica (Cairo)* — 2014.
40. Borlaug, B. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction / B. Borlaug, R. Nishimura, P. Sorajja // *Circ Heart Fail* — 2010. — Vol.3. — P.588-595.
41. Circumferential and longitudinal strain in 3 myocardial layers in normal subjects and in patients with regional left ventricular dysfunction. / M. Leitman, M. Lysiansky, P. Lysyansky [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2010. — Vol.23. — P.64-70.
42. D'Elia, N. Association Between Myocardial Mechanics and Ischemic LV Remodeling / N. D'Elia, J. D'hooge, T.H. Marwick. // *JACC: Cardiovascular Imaging.* — 2015. — Vol.8, N12. — P.1430-1443.

43. Dell'Angela, L. From ejection fraction, to myocardial strain, and myocardial work in echocardiography: Clinical impact and controversies / L. Dell'Angela, G.L. Nicolosi. // *Echocardiography* — 2024. — Vol.41, N1. — P.e15758
44. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. / A.A. Voors, W. Ouwerkerk, F. Zannad [et al.] // *Eur J Heart Fail* — 2017. — Vol.19. — P.627-634
45. Differential effects comparing exercise and pharmacologic stress on left ventricular function using gated Tc-99m sestamibi SPECT. / Y. Ohtaki, T. Chikamori, Y. Igarashi [et al.] // *Annals of Nuclear Medicine*. — 2008. — Vol.22, N3. — P.185-190
46. Direct comparison of coronary microvascular obstruction evaluation using CMR feature tracking and layer-specific speckle tracking echocardiography in STEMI patients. / C. Wang, L. Wang, J. Yin [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging* — 2024. — Vol.40, N2. — P.237-247
47. Does global longitudinal speckle-tracking strain predict left ventricular remodeling in patients with myocardial infarction? a systematic review / A. Fazlinejad, A. Samadzade, B.R. Khameneh [et al.] // *Rev. Clin. Med.* — 2016. — Vol.3, N3. — P.111-116
48. Erbsoll, M. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. / M. Erbsoll, N. Valeur, U. Mogensen // *J Am Coll Cardiol* — 2013. — Vol.61. — P.2365-2373
49. ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the task force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // *Eur Heart J*. — 2020. — Vol.41. — P.407-477
50. Functional classification of left ventricular remodelling: prognostic relevance in myocardial infarction. / S. Chimed, P. van der Bijl, R. Lustosa [et al.] // *ESC Heart Fail*. — 2022. — Vol.9, N2. — P.912-924

51. Gaudron, P. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. / P. Gaudron, C. Eilles, I. Kugler // *Circulation*. — 1993. — Vol.87. — P.755-763
52. Geometry as a confounder when assessing ventricular systolic function: comparison between ejection fraction and strain. / T.M. Stokke, N.E. Hasselberg, M.K. Smedsrud [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2017. — Vol.70. — P.942
53. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. / A. Mignot, E. Donal, A. Zaroui [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr* — 2010. — Vol.23. — P.1019-1024
54. Global myocardial contractile reserve assessed by high-dose dobutamine stress echocardiography predicts response to the cardiac resynchronization therapy. / P. Murín, P. Mitro, G. Valocik, P. Spurný // *Echocardiography*. — 2015. — Vol.32, N3. — P.490-495
55. Hoffmann, R. Analysis of regional left ventricular function by cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, and unenhanced and contrast-enhanced echocardiography: a multicenter comparison of methods. / R. Hoffmann, S. von_Bardeleben, J. Kasprzak // *J Am Coll Cardiol* — 2006. — Vol.47. — P.121-128
56. Hoffmann, R. Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. / R. Hoffmann, B.S. von, C.F. ten // *Eur Heart J* — 2005. — Vol.26, N6. — P.607-616
57. Improved accuracy of myocardial perfusion SPECT for detection of coronary artery disease by machine learning in a large population. / R. Arsanjani, Y. Xu, D. Dey [et al.] // *Journal of Nuclear Cardiology* — 2013. — Vol.20, N4. — P.553-562
58. Infarct size, left ventricular function, and prognosis in women compared to men after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: results from an individual patient-level pooled analysis of 10 randomized

- trials. / I. Kosmidou, B. Redfors, H. Selker [et al.] // *Eur Heart J.* — 2017. — Vol.38, N21. — P.1656-1663
59. Left ventricular global longitudinal strain and long-term prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease after acute myocardial infarction. / L. Goedemans, R. Abou, G.E. Hoogslag [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* — 2019. — Vol.20. — P.56-65
60. Left ventricular end-systolic volume response post-stress echocardiography: Dilation as a marker of multi-vessel coronary artery disease. / D.Y. Lu, A.T. Beyer, S.K. Pursnani [et al.] // *Echocardiography.* — 2022. — Vol.39, N2. — P.215-222
61. Left ventricular magnetic resonance imaging strain predicts the onset of Duchenne muscular dystrophy– associated cardiomyopathy. / S. Siddiqui, T. Alsaied, S.E. Henson [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging.* — 2020. — Vol.13. — P.1526
62. Left ventricular remodeling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies. / S. Frantz, M.J. Hundertmark, J. Schulz-Menger [et al.] // *Eur Heart J.* — 2022. — Vol.43, N27. — P.2549-2561
63. Left ventricular stiffness assessed by diastolic Wall strain predicts asymptomatic atrial high-rate episodes in patients with pacemaker implantation. / H. Kishima, T. Mine, E. Fukuhara, M. Ishihara // *J Cardiol* — 2021. — Vol.77, N2. — P.195-200
64. Left ventricular twist during dobutamine stress echocardiography after acute myocardial infarction: association with reverse remodeling. / E. Joyce, D.P. Leong, G.E. Hoogslag [et al.] // *Springer Science+Business Media Dordrecht 2013 Int J Cardiovasc Imaging* — 2014. — Vol.30. — P.313-322
65. Left ventricular twist dynamics: principles and applications. Basic science. / C. Beladan, A. Cilin, M. Rosca [et al.] // *Heart.* — 2014. — Vol.100, N9. — P.731-740
66. Lower, R. *Tractatus de Corde* / R. Lower // Oxford University Press.
67. Measurement of Midwall Myocardial Dynamics in Intact Man by Radiography of Surgically Implanted Markers. / N.B. Ingels, G.T. Daughters, E.B. Stinson, E.L. Alderman // *Circulation* — 1975. — Vol.52. — P.859-867
68. Medeiros P. The Impact of Left Ventricle Ejection Fraction Reduction and Transient Ischemic Dilation in Patients With Normal Single-Photon Emission Computed

Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging. /P. Medeiros, B. Pereira, J. Rodrigues.// *Cureus*. — 2022. — Vol.14,N12. — e32950

69. Multilayer myocardial strain improves the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. / R. Tanacli, D. Hashemi, M. Neye [et al.] // *ESC Heart Fail*. — 2020. — Vol.7, N5. —P.3240-3245

70. Nagueh, S. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. / S. Nagueh, O. Smiseth, C. Appleton // *J Am Soc Echocardiogr* — 2016. — Vol.29. — P.277-314

71. Paulus, W.J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. / W.J. Paulus, C. Tschape // *J Am Coll Cardiol* — 2013. — Vol.62, N4. — P.263-271

72. Paulus, W.J. Distinct Myocardial Targets for Diabetes Therapy in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. / W.J. Paulus, C.E. Dal // *JACC Heart Fail* — 2018. — Vol.6, N1. — P.1-7

73. Pfeffer, M.A. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. / M.A. Pfeffer, E. Braunwald // *Circulation*. — 1990. — Vol.81. — P.1161-1172

74. Picano, E. Stress echocardiography. / E. Picano // Seventh edition. Springer. —2023. —P. 672

75. Pocock, S.J. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. / S.J. Pocock, D. Wang, M.A. Pfeffer // *Eur. Heart J*. — 2006. — Vol.27, N1. — P.65-75

76. Predicting of left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of myocardial deformation: A systematic Review and Meta-Analysis. / O. Huttin, S. Coiro, C. Selton-Suty [et al.] // *PLoS One*. — 2016. — Vol.11, N12. — e0168349

77. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. / S.J. Pocock, D. Wang, M.A. Pfeffer [et al.] // *Eur Heart J*. — 2006. — Vol.27, N1. — P.65-75

78. Predictive value of global longitudinal strain measured by cardiac magnetic resonance imaging for left ventricular remodeling after acute ST-segment elevation myocardial infarction: a multi-centered prospective study. / K. Liu, Z. Ma, I. Fu [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. — 2024. — Vol.44, N6. — P.1033-1039
79. Quantitative Evaluation of Myocardial Strain After Myocardial Infarction with Cardiovascular Magnetic Resonance Tissue-Tracking Imaging. / Q. Zou, T. Zheng, S. Zhou [et al.] // *Int Heart J*. — 2020. May — Vol.61, N3. — P.429-436
80. Quantitative Measurement of Left Ventricular Function Comparison of Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography with Two-Dimensional and Three-Dimensional Ejection Fraction. / P. Kumar, C. Mohan, A. Rawat, K. Gururani. // *Journal of Cardiovascular Disease Research*. — 2022. — Vol.13, N04. — P.711-720
81. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. / F.N. Sherif, A.S. Otto, P.A. Christopher [et al.] // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. — 2016. — Vol.17, N12. — P.1321-1360
82. Redfield, M.M. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. / M.M. Redfield // *N Engl J Med*. — 2017. — Vol.376, N9. — P.897
83. Reliability and feasibility of automated function imaging for quantification in patients with left ventricular dilation: comparison with cardiac magnetic resonance. / Y. Chen, W. Hua, W. Yang [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging*. — 2022. — Vol. 38. — P.1267–1276
84. Reappraising the role of inflammation in heart failure. / L. Adamo, C. Rocha-Resende, S.D. Prabhu, D.L. Mann // *Nat Rev Cardiol*. — 2020. — Vol.17. — P.269-285
85. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. / F.N. Sherif, A.S. Otto, P.A. Christopher [et al.] // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. — P.1321-1360
86. Redfield, M.M. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. / M.M. Redfield // *N Engl J Med*. — 2017. — Vol.376, N9. — P.897

87. Reduced Left Ventricular Twist Early after Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction as a Predictor of Left Ventricular Adverse Remodelling. / M. Lazăr, I. Ionac, C. Luca [et al.] // *Diagnostics (Basel)* — 2023. — Vol.13, N18. — P.2896
88. Reverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the prognostic impact of left ventricular global torsion. / L. Spinelli, C. Morisco, d.P.E. Assante [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging*. — 2013. — Vol.29, N4. — P.787-795
89. Severe Impairment of Left Ventricular Regional Strain in STEMI Patients Is Associated with Post-Infarct Remodeling. / G. Luisi, G. Pestelli, G. Lorenzoni [et al.] // *J. Clin. Med.* — 2022. — Vol.11, N18. — P.5348
90. Shetye, A. Global myocardial strain assessment by different imaging modalities to predict outcomes after ST-elevation myocardial infarction: A systematic review. / A. Shetye, S.A. Nazir, I.B. Squire // *World J Cardiol* — 2015. — Vol.7, N12. — P.948-960
91. Shin, S. Impact of area strain by 3D speckle tracking on clinical outcome in patients after acute myocardial infarction. / S. Shin, Y. Suh, Y. Baek // *Echocardiography* — 2016. — Vol.33. — P.1854-1859
92. Stress Echocardiography by the ABCDE Protocol In the Assessment of Prognosis of Stable Coronary Heart Disease. / O.A. Zhuravleva, T.R. Ryabova, A.V. Vrublevsky [et al.] // *Kardiologiya*. — 2024. — Vol. 64, N4 — P. 22-30.
93. Sutton, M.G. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. / M.G. Sutton, N. Sharpe // *Circulation*. — 2000. — Vol.101. — P.2981-2988
94. Swirski, F.K. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. / F.K. Swirski, M. Nahrendorf // *Nat Rev Immunol* — 2018. — Vol.18. — P.733-744
95. Temporal pattern of left ventricular structural and functional remodeling following reversal of volume overload heart failure / K.R. Hutchinson, A. Guggilam, M.J. Cismowski [et al.] // *J Appl Physiol* — 2011. — Vol.111, N6. — P.1778-1788
96. Ternacle, J. Changes in three-dimensional speckle-tracking-derived myocardial strain during percutaneous coronary intervention. / J. Ternacle, R. Gallet, S. Champagne // *J Am Soc Echocardiogr*. — P.1444-1449

97. The effect of high-intensity interval training on exercise capacity in post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. / Y. Qin, B.P. Kumar, Z. Yuan, M. Chen // *Eur J Prev Cardiol.* — 2022. — Vol.29, N3. — P.475-484
98. The optimal definition and prediction nomogram for left ventricular remodelling after acute myocardial infarction. / S. Zhang, Z. Zhu, M. Luo [et al.] // *ESC Heart Fail.* — 2023. — Vol.10, N5. — P.2955-2965
99. The predictive value of global longitudinal strain on clinical outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and preserved systolic function. / A. Bendary, W. Tawfeek, M. Mahros, M. Salem // *Echocardiography.* — 2018. — Vol.35. — P.915-921
100. Three-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular geometric changes following acute myocardial infarction. / H.M. El-Naggar, A.S. Osman, M.A. Ahmed [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging.* — 2023. — Vol.39, N9. — P.1839
101. Tomlinson, C.W. Left ventricular geometry and function in experimental heart failure. / C.W. Tomlinson // *Canad J Cardiol* — 1987. — Vol.3. — P.305-310
102. Transient ischemic dilation ratio in ^{82}Rb PET myocardial perfusion imaging: normal values and significance as a diagnostic and prognostic marker. / C. Rischpler, T. Higuchi, K. Fukushima [et al.] // *J Nucl Med.* — 2012. — Vol.53, N5. — P.723-730
103. Transient ischemic dilatation with adenosine $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi stress: prognostic significance in patients with normal myocardial perfusion. / M.E. Juweid, A. Alhourri, B. Baniissa [et al.]. // *Ann Nucl Med.* — 2021. — Vol.35,N5. — P.569-579
104. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy: A Systematic Review. / P. Thavendiranathan, F. Poulin, K.D. Lim [et al.] // *J Am Coll Cardiol* — 2014. — Vol.63. — P.2751-2768
105. Usefulness of Adenosine Triphosphate - Atropine Stress Echocardiography for Detecting Coronary Artery Stenosis. / Y. Miyazono, A. Kisanuki, K. Toyonaga [et al.] // *The American Journal of Cardiology.* — 1998. — Vol.82, N3. — P.290-294

106. Usefulness of three-dimensional spherical index to assess different types of left ventricular remodeling. A meta-analysis. / Zeng, M.C. Decai, M.J. Hui [et al.] // *Medicine* — 2017. — Vol.96, N36. — P.7968
107. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. / E. Donal, L.H. Lund, E. Oger [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* — 2016. — Vol.17. — P.106-113
108. Value of three-dimensional strain parameters for predicting left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. / L. Xu, X. Huang, J. Ma [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging*. — 2017. — Vol.33, N5. — P.663-673
109. Whitley, E. Statistics review 4: Sample size calculations. / E. Whitley, J. Ball // *Crit Care* — 2022. — Vol.6. — P.335
110. Zhu, W. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for the evaluation of the infarct size and segmental transmural involvement in patients with acute myocardial infarction. / W. Zhu, W. Liu, Y. Tong // *Echocardiography* — 2014. — Vol.31. — P.58-66

Приложение А

(справочное)

Классификация ФК СН по NYHA

По функциональному классу:

- I ФК. Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку пациент переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.

- II ФК. Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.

- III ФК. Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.

- IV ФК. Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

Приложение Б
(справочное)

Классификация ФК СН по тесту с шестиминутной ходьбой

Тест с шестиминутной ходьбой

Таблица П7. Тест с шестиминутной ходьбой.

Функциональный класс ХСН	Дистанция 6-минутной ходьбы, м
0	551
I	426-550
II	301-425
III	151-300
IV	< 150

Приложение В

(справочное)

Классификация ФК СН по ШОКС

Таблица П6. Шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН (ШОКС).

Симптом/признак	Выраженность	Количество баллов
Одышка	0 – нет 1 – при нагрузке 2 – в покое	
Изменился ли за последнюю неделю вес	0 – нет 1 – увеличился	
Жалобы на перебои в работе сердца	0 – нет 1 – есть	
В каком положении находится в постели	0 – горизонтально 1 – с приподнятым головным концом (две и более подушки) 2 – плюс просыпается от удушья 3 – сидя	
Набухшие шейные вены	0 – нет 1 – лежа 2 – стоя	
Хрипы в легких	0 – нет 1 – нижние отделы (до 1/3) 2 – до лопаток (до 2/3) 3 – над всей поверхностью легких	
Наличие ритма галопа	0 – нет 1 – есть	
Печень	0 – не увеличена 1 – до 5 см 2 – более 5 см	
Отеки	0 – нет 1 – пастозность 2 – отеки 3 – анasarка	
Уровень САД	0 – более 120 мм рт. ст. 1 – 100-120 мм рт. ст. 2 – менее 100 мм рт. ст.	
ИТОГО		
0 баллов – отсутствие клинических признаков СН. I ФК – меньше или равно 3 баллам; II ФК – от 4 до 6 баллов; III ФК – от 7 до 9 баллов;		

Приложение Г

(справочное)

Общая характеристика обследованных

	ФИО	Возраст	Пол	Рост (м)	Вес
1	К-н С.В.	51	М	1,69	81
2	Г-в В.П.	53	М	1,62	86
3	Г-в В.К.	51	М	1,52	84
4	Ч-в В.В.	65	М	1,72	97
5	Ш-о В.Н.	65	М	1,77	89
6	К-а Е.Л.	42	Ж	1,7	60
7	Б-о А.Н.	59	М	1,72	105
8	Т-в А.Т.	59	М	1,8	120
9	Т-в А.С.	57	М	1,7	110
10	Г-в А.И.	59	М	1,72	80
11	Ц-а Л.Б.	57	Ж	1,68	70
12	Ц-а Л.Б.	51	Ж	1,66	70
13	Б-в А.А.	58	М	1,78	81
14	Т-о Ю.Ю.	35	М	1,76	74
15	Р-в В.И.	67	М	1,72	98
16	Б-а А.	53	Ж	1,68	70
17	И-в В.Г.	61	М	1,75	74
18	Е-в С.Ю.	48	М	1,8	87
19	М-в Д.А.	67	М	1,67	60
20	П-н А.К.	53	М	1,72	82
21	О-в А.Е.	57	М	1,75	85
22	О-н С.А.	61	М	1,7	92
23	Ч-х Б.В.	59	М	1,67	105
24	К-в А.И.	73	М	1,77	88
25	П-в Н.Н.	58	М	1,69	65
26	П-в Н.Г.	56	М	1,64	63
27	К-в П.В.	60	М	1,65	100
28	Т-о Р.В.	42	М	2,05	117
29	В-й О.Е.	47	М	1,68	77
30	Ш-о В.Д.	58	М	1,7	79
31	Ф-о И.И.	61	М	1,74	82
32	Ч-л А.А.	60	М	1,82	85
33	М-о В.М.	67	М	1,69	62
34	Р-в А.А.	20	М	1,92	83
35	Б-й Ю.И.	49	М	1,73	90
36	К-н С.В.	57	М	1,69	81
37	К-о Т.А.	50	Ж	1,68	65

38	Х-в М.Б.	37	М	1,75	67
39	К-к Д.В.	20	М	1,83	75
40	Т-а А.В.	24	Ж	1,63	63
41	Г-о Н.Е.	20	М	1,86	72
42	А-в А.А.	26	М	1,75	74
43	А-о Д.О.	22	М	1,8	95
44	К-н Н.Г.	27	М	1,84	97
45	Х-н Д.А.	24	М	1,81	93
46	Х-о О.В.	64	Ж	1,58	82
47	Л-н А.С.	59	М	1,68	96
48	П-в М.М.	32	М	1,82	85
49	Э-г А.И.	58	М	1,72	97
50	Г-в В.А.	62	М	1,7	84
51	Е-в А.В.	70	М	1,72	100
52	З-й А.В.	22	М	1,86	76
53	К-ц Р.В.	43	М	1,9	108
54	Ш-в В.К.	38	М	1,75	75
55	Р-о С.В.	57	М	1,76	95
56	М-в У.Ф.	64	М	1,75	85
57	Ш-о В.Н.	54	М	1,77	89
58	Ш-о С.А.	62	М	1,7	90
59	Ш-м С.А.	46	М	1,74	100
60	Ю-в Ж.Ш.	37	М	1,83	76
61	О-ч А.П.	64	Ж	1,67	86
62	С-о В.Г.	69	М	1,69	88
63	К-в Б.Д.	49	М	1,72	69
64	К-в Б.С.	52	М	1,75	67
65	П-н А.М.	71	М	1,69	80
66	Г-ь С.С.	29	Ж	1,65	72
67	Т-о А.В.	59	М	1,8	95
68	Т-а О.В.	64	Ж	1,63	94
69	С-в А.В.	29	М	1,79	82
70	О-н С.А.	64	М	1,7	92
71	С-в А.В.	77	М	1,72	76

Приложение Д

(справочное)

Клинические данные обследованных с данными коронароангиографии

	ФИО, и/б, дата	ПИКС 1, ибс 2, НОРМАЗ	ХСН (НУНА)	Объем поражения по КАГ	Виз описание изменений зон асинергии во время теста
1	К-н С.В.	1	3	ПМЖВ-ПКА	0 + 0
2	Г-в В.П.	1	3	ПМЖВ-ПКА	0 + 0
3	Г-в В.К.	1	3	ПМЖВ-ПКА	0 + 0
4	Ч-в В.В.	1	2	ПМЖВ-ПКА	0 + 0
5	Ш-о В.Н.	2	2	Огиб-ПКА	0 + 0
6	К-а Е.Л.	3	0	Нет поражения	0 + 0
7	Б-о А.Н.	2	1	ПМЖВ, ПКА, ОВ	гипо нижн ст. + гипокинез верх
8	Т-в А.Т.	2	1	ПМЖВ, ПКА, ОВ	0 + гипокинез нижн баз сегм?
9	Т-в А.С.	2	1	ПМЖВ, ПКА, ОВ	0 + гипокинез нижн баз сегм?
10	Г-в А.И.	1	2	ПМЖВ 70%, ОВ ЛКА 40%; ПКА 95%, стентирование ПКА, ПМЖВ	0+0
11	Ц-а Л.Б.	1	3	ПМЖВ, ПКА, ОВ	0 + акинез нижн ст, улучш пер ст
12	Ц-а Л.Б.	1	3	ПМЖВ, ПКА, ОВ	0 + акинез нижн ст, улучш пер ст
13	Б-в А.А.	1	3	ПМЖВ, ПКА, ОВ	акинез нижн + акинез нижн и бок стенка
14	Т-о Ю.Ю.	3	0	Нет поражения	0 + 0
15	Р-в В.И.	1	2	ПКА95, ОВ 85, ВТК2 80	усиление гипокинеза задне-боковой стенки и нижней стенки
16	Б-а А.	3	0	Нет поражения	0 + 0

17	И-в В.Г.	1	1	Огиб-ПМЖВ	гипо передн-перег, нижн-баз + без динамики
18	Е-в С.Ю.	3	0	Нет поражения	0+0
19	М-в Д.А.	2	3	ПМЖВ-ПКА	0 + 0
20	П-н А.К.	2	3	ПМЖВ	0 + 0
21	О-в А.Е.	2	2	ПМЖВ 95%. ДВ 60%. Окклюзия ЗБВ ОВ ЛКА. Окклюзия ПКА.	гипокинез МЖП и появление гипокинеза нижнеперегоро дочной
22	О-н С.А.	1	3	Огиб-ПМЖВ	0 + гипокинез бок стенки
23	Ч-х Б.В.	1	1	ПКА 90%	гипокинезия ниже-перегородочная +акинез нижней стенки
24	К-в А.И.	2	1	5 шунтов АКШ	усиление гипокинеза нижней и ЗБС
25	П-в Н.Н.	2	1	ПМЖВ, ПКА, ОВ	0 + 0
26	П-в Н.Г.	2	1	ПМЖВ, ПКА, ОВ	0 + 0
27	К-в П.В.	2	2	ДВ 90% (ОВ)	гипокинез передней+гипокинез передней
28	Т-о Р.В.	3	0	Нет поражения	0 + 0
29	В-й О.Е.	1	2	ПМЖВ окклюзия, ВТК 95%, ПКА 80%	гипокинез задне-боковой в срединном сегменте, передне-перегородочно й в срединных и на верхушке+нарастание гипокинеза
30	Ш-о В.Д.	2	1	ПМЖВ-ПКА	0 + 0

31	Ф-о И.И.	2	3	ствол ЛКА, ПМЖВ, ПКА, ОВ	0 + гипо перед- перегор + гипо зад-ниж и верх
32	Ч-л А.А.	2	2	ПКА 50%	0+0
33	М-о В.М.	2	2	Огиб-ПКА	0 + 0
34	Р-в А.А.	3	0	Нет поражения	0+0
35	Б-й Ю.И.	2	1	ПМЖВ 40%, мостик	0+0
36	К-н С.В.	1	3	ПМЖВ-ПКА	0 + 0
37	К-о Т.А.	3	0	Нет поражения	0 + 0
38	Х-в М.Б.	3	0	Нет поражения	0 + 0
39	К-к Д.В.	3	0	Нет поражения	0+0
40	Т-а А.В.	3	0	Нет поражения	0+0
41	Г-о Н.Е.	3	0	Нет поражения	0+0
42	А-в А.А.	3	0	Нет поражения	0+0
43	А-о Д.О.	3	0	Нет поражения	0+0
44	К-н Н.Г.	3	0	Нет поражения	0+0
45	Х-н Д.А.	3	0	Нет поражения	0+0
46	Х-о О.В.	1	2	ПКА 70%	гипокинез ЗБС в базальном и срединном отделах
47	Л-н А.С.	1	3	ПМЖВ-ПКА	гипо з.ст. + акинез зад ст и верх
48	П-в М.М.	3	0	Нет поражения	0 + 0
49	Э-г А.И.	2	3	Огиб-ПМЖВ	0 + гипокин верхушки
50	Г-в В.А.	2	2	ПМЖВ	0 + гипокинез пер-перег + верх
51	Е-в А.В.	1	3	ПМЖВ, ЗБВ шунтирование	гипокинез боковой нижне- базального сегмента+0 до АКШ была задействована передня и перегородочная гипокинез
52	З-й А.В.	3	0	Нет поражения	0+0
53	К-ц Р.В.	3	0	Нет поражения	0 + 0

54	Ш-в В.К.	3	0	Нет поражения	0 + 0
55	Р-о С.В.	3	0	Нет поражения	0 + 0
56	М-в У.Ф.		2	3	Yes
57	Ш-о В.Н.	2	2	Огиб-ПКА	0 + гипо нижн ст и верх
58	Ш-о С.А.	1	3	ствол ЛКА, ПМЖВ, ПКА	0 + гипо ниж-перег-баз и верхушка
59	Ш-м С.А.	2	3	ПМЖВ	0 + гип нижн + акинез нижн-задн
60	Ю-в Ж.Ш.	3	0	Нет поражения	0 + 0
61	О-ч А.П.	2	1	ПМЖВ	0 + 0
62	С-о В.Г.	2	1	ствол ЛКА 90%, ПМЖВ, ОВ, ПКА 80-90	0+0
63	К-в Б.Д.	1	1	ПКА	0 + 0
64	К-в Б.С.	1	1	ПКА	0 + 0
65	П-н А.М.	2	2	ствол ЛКА	0 + 0
66	Г-ь С.С.	3	0	Нет поражения	0 + 0
67	Т-о А.В.	1	2	Огиб.	0 + 0
68	Т-а О.В.	1	2	ПМЖВ 80, ВТК 2 80, ПКА 70	гипокинез ЗБС+гипокинез нижней и ЗБС
69	С-в А.В.	3	0	Нет поражения	0 + 0
70	О-н С.А.	1	3	Огиб-ПМЖВ	0 + гипокинез бок стенки
71	С-в А.В.	2	3	ПМЖВ 70%, ПКА 70%.	0 + 0

Приложение Е

(справочное)

Данные деформационных показателей и рассчитанный критерий
ремоделирования

	дельта ФВ	4D AFI GLOBAL Long deform % peak	4D Strain 1 AFI Rotation (degree) Global peak	4D Strain 1 AFI Twisting (degree/ sm) Global peak	4D global strain 1 AFI IC % peak	4D global strain 1 AFI (S) peak	4D global strain 1 AFI (R) peak	4D Strain 1 AFI Rotation (degree) Basal peak	4D Strain 1 AFI Rotation (degree) Apic peak	4D Strain 1 AFI Twisting (degree/s m) Med peak	Рассчи танный критер ий
1	-5,4	-8	0,1	0,1	-11	-17,5	27	-0,5	0,6	0,8	2,31
2	-5,4	-8	-0,5	-0,1	-11	-15,4	21	0,8	0,7	-0,3	2,32
3	-5,4	-8	-0,5	-0,1	-11	-15,4	21	0,8	0,7	-0,3	2,32
4	-5,4	-10	0,1	0,1	-11	-17,5	27	-0,5	0,6	0,8	2,29
5	-4,7	-8	-2,8	-0,2	-12	-20	23	2,3	1	-0,9	1,90
6	2	-20	4,4	1,1	-24	-30,7	49	-4,3	0,1	0,6	0,09
7	-4,7	-10	4,1	0,8	-9	-16,0	23	1,3	0,8	-0,1	1,83
8	-4,7	-12	7,4	1,1	-13	-21,7	32	-1	3,2	1	1,86
9	-4,7	-12	7,4	1,1	-13	-21,7	32	-1	3,2	1	1,86
10	-5,4	-11	8,7	0,9	-14	-22	33	-0,1	4,1	0,5	2,07
11	-5,4	-7	3	0	-10	-15,2	24	-1,1	-0,5	0,7	2,33
12	-5,4	-7	3	0	-10	-15,2	24	-1,1	-0,5	0,7	2,33
13	-5,4	-12	0,3	-0,2	-11	-18,8	29	1,9	3,3	0,7	2,12
14	2	-22	1,3	0,5	-15	-27,9	55	-2,6	0	0,4	0,13
15	-5,4	-7	2,9	1,1	-11	-17	24	-2,6	3,1	1,7	2,47
16	2	-21	4,4	1,1	-15	-27,9	55	-4,3	0,1	0,6	0,09
17	-5,4	-14	3,5	0,8	-15	-25,1	38	-2,3	1,2	1	2,01
18	2	-18	4,4	1,4	-20	-26,8	37	-2,7	2,4	1,1	-0,07
19	-4,7	-6	1,6	0,3	-9	-14,5	18	-0,2	1	0,1	2,03
20	-4,7	-15	3,3	0,4	-25	-14,8	38	0,7	1,1	0,8	2,48
21	-4,7	-11	5,7	0,6	-15	-23	34	-1	3,8	1,6	1,89
22	-5,4	-8	2,3	0,4	-7	-13,2	18	-0,3	0,9	0	2,34
23	-5,4	-8	3,1	0,1	-11	-17	28	1,1	2,3	0,9	2,23
24	-4,7	-5	0,4	0,3	-10	-16	20	0,3	1,4	0,4	2,12
25	-4,7	-9	6,7	0,8	-16	-20,4	35	-1,8	2,5	11,9	2,10
26	-4,7	-9	6,7	0,8	-16	-20,4	35	-1,8	2,5	11,9	2,10

27	-4,7	-7	-2,8	-0,2	-9	-13	19	2,3	1	-0,9	2,20
28	2	-22	4,4	1,4	-18	-24,3	32	-2,7	2,4	1,1	-0,09
29	-5,4	-11	6,7	0,3	-10	-18	27	0,4	0,7	-0,5	1,96
30	-4,7	-12	-0,5	0,3	-11	-19	26	-0,6	0	-1,2	2,06
31	-4,7	-3	4,1	0,7	-8	-10,9	13	-0,3	2,1	0	2,14
32	-4,7	-8	0	1,3	-9	-19	32	-1,5	2,9	1,7	2,12
33	-4,7	-13	4,7	0,7	-13	-23,7	34	-0,7	0,6	0	1,71
34	2	-21	1	0,2	-18	-24,2	32	-0,9	-0,4	-0,2	-0,16
35	-4,7	-17	8,6	8,6	-19	-31	51	-1,3	3,8	-0,8	0,66
36	-5,4	-13	8,8	1,7	-16	-24,2	41	-2,7	3,5	1,4	2,10
37	2	-19	3,6	0,7	-20	-20,5	30	-2	0,8	1,3	0,25
38	2	-21	3,3	0,6	-19	-20,2	27	-0,4	-0,2	1,6	0,01
39	2	-22	2,3	-0,2	-14	-30,6	49	-0,1	-0,3	-0,4	-0,34
40	2	-22	4,4	1,4	-24	-30	48	-2,7	2,4	1,1	-0,07
41	2	-20	3,6	0,7	-19	-22	19	-2	0,8	1,3	-0,01
42	2	-24	3,3	0,6	-18	-20	30	-0,4	-0,2	1,6	-0,01
43	2	-20	-1,5	-0,2	-23	-26,3	41	-1,8	-1,8	-0,2	0,23
44	2	-21	2,3	0,5	-20	-20,5	30	-1,6	0	0,2	0,25
45	2	-20	1,3	0,5	-22	-18	40	-2,6	0	0,4	0,73
46	-5,4	-7	3	0,7	-9	-14	20	-2	1,1	0,5	2,44
47	-5,4	-7	1,3	0,4	-5	-9,7	14	-1,4	0,8	0,5	2,57
48	2	-24	2,3	-0,2	-20	-25,7	39	-0,1	-0,3	-0,4	-0,05
49	-4,7	-4	7,2	1,3	-11	-11,5	18	-1,4	2,5	1	2,30
50	-4,7	-10	7,6	1,5	-12	-21,9	29	-1,6	2,6	0,1	1,82
51	-5,4	-10	-1	-0,3	-9	-17	24	0	0	0,4	2,25
52	2	-22	4,4	1,1	-16	-23,6	34	-4,3	0,1	0,6	0,10
53	2	-25	3,6	0,7	-19	-20,2	27	-2	0,8	1,3	0,13
54	2	-23	3,3	0,6	-24	-34,5	34	-0,4	-0,2	1,6	-0,64
55	2	-24	1,3	0,5	-20	-26,8	37	-2,6	0	0,4	0,08
56	-4,7	-7	4,7	0,9	-10	-15	20	-2,5	2	1,1	2,25
57	-4,7	-10	-0,5	0,3	-17	-18,8	42	-0,6	0	-1,2	2,45
58	-5,4	-19	9,4	2,2	-17	-29,8	52	-4,3	4,8	1,2	2,01
59	-4,7	-11	2,3	0,4	-24	-23	70	0,2	-1,1	-0,1	2,49
60	2	-20	-1,5	-0,2	-16	-23,6	34	-1,8	-1,8	-0,2	0,13
61	-4,7	-10	0	1,3	-11	-17,9	27	-1,5	2,9	1,7	2,10
62	-4,7	-16	4,7	0,7	-16	-28	43	-2,6	-0,8	1,1	1,73
63	-5,4	-9	6,9	0,7	-13	-18,1	29	-0,1	2,1	0,5	2,1
64	-5,4	-9	6,9	0,7	-13	-18,1	29	-0,1	2,1	0,5	2,1
65	-4,7	-12	9,9	1,3	-16	-23,3	38	0,9	5,8	0,4	1,79
66	2	-25	2,3	0,5	-23	-26,3	41	-1,6	0	0,2	0,06
67	-5,4	-12	8,4	2,1	-22	-34,1	65	-0,5	4,7	0,4	1,82
68	-5,4	-6	8,3	0,9	-14	-18	25	-0,8	3,2	1,8	2,34
69	2	-21	1	0,2	-14	-30,6	49	-0,9	-0,4	-0,2	-0,43

70	-5,4	-8	2,3	0,4	-7	-13,2	18	-0,3	0,9	0	2,34
71	-4,7	-15	3,3	0,4	-25	-14,8	38	0,7	1,1	0,8	2,48

Приложение Ж

(справочное)

Протокол 4D спекл-трекинг стресс-эхокардиографии с АТФ с расчетом критерия ремоделирования.

ФИО, и/б, дата	Возр аст	Пол	Рост м	Вес кг	ПМЖВШЖКА/ОВ, %	САД1	ЧСС 1	САД2	ЧСС 2	дельта ФВ	4D AFI GLOBAL Long deform % peak	4D Strain 1 AFI Rotation (degree) Global peak	4D Strain 1 AFI Twisting (degree) Global peak	4D global strain 1 AFI C % peak	4D global strain 1 AFI (S) peak	4D global strain 1 AFI (R) peak	4D Strain 1 AFI Rotation (degree) Basal peak	4D Strain 1 AFI Rotation (degree) Apic peak	4D Strain 1 AFI Twisting (degree) Med peak	КРИТЕРИЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
п-Н	53	M	1,72	82	ПМЖВ 70 %	120	65	105	78	-4,7	-15	0,3	0,4	-25	-14,882	38	0,7	1,1	0,9	2,47112

Заключение.

Проба положительная. (достигнуты гемодинамические эффекты на фоне введения Na аденозинтрифосфата 1% со V 140 мкг/кг/мин).

При визуальной оценке появилась зона гипокинеза передней стенки ЛЖ.

Критерий ремоделирования равен 2,47, что соответствует неблагоприятному варианту развития ремоделирования с клиническим проявлением СН.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 2828733

**Способ диагностики ремоделирования левого
желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца
при сохранной фракции выброса на основе трехмерной
стресс-эхокардиографии**

Патентообладатели: *Кренева Екатерина Леонидовна (RU), Неласов Николай Юлианович (RU), Оврулова Марина Михайловна (RU), Сидоров Роман Валентинович (RU), Моргунов Максим Николаевич (RU)*

Авторы: *Кренева Екатерина Леонидовна (RU), Неласов Николай Юлианович (RU), Оврулова Марина Михайловна (RU), Сидоров Роман Валентинович (RU), Моргунов Максим Николаевич (RU)*

Заявка № 2024109652

Приоритет изобретения **10 апреля 2024 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **17 октября 2024 г.**

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **10 апреля 2044 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Ю.С. Зубов



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по постдипломному
образованию ФГБОУ ВО
РостГМУ Минздрава России

И.А. Хрипун



АКТ О ВНЕДРЕНИИ

в учебный процесс результатов диссертационной работы Крениной Е.Л.
на тему «Определение предикторов ремоделирования левого желудочка на
основе трехмерной стресс-эхокардиографии с применением методики
тканевого следа у пациентов с ишемической болезнью сердца»
3.1.25 – лучевая диагностика

Результаты диссертационной работы, выполненной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Крениной Е.Л. на тему «Определение предикторов ремоделирования левого желудочка на основе трехмерной стресс-эхокардиографии с применением методики тканевого следа у пациентов с ишемической болезнью сердца» по научной специальности 3.1.25 – лучевая диагностика на кафедре ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Начальник учебной части кафедры
кардиологии,
ревматологии и функциональной диагностики
ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России к.м.н., доцент

Калтыкова В.В.

Заведующий кафедрой кардиологии,
ревматологии и функциональной диагностики
ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России д.м.н., профессор

Дроботы Н.В.

«24» 06 2024 г.

ООО «Академия здоровья»
 Юридический и фактический
 Адрес: 346720, Ростовская область,
 м.р-н Аксайский, г.п. Аксайское,
 г. Аксай, ул. Садовая, д. 31, помещ. 17
 ИНН 6 102 068 707
 ОГРН 1176 196 044 760
 Лицензия № Л041-01050-61 00574528
 Выдана МЗ РО 12.09.2018

 УТВЕРЖДАЮ
 Директор ООО «Академия здоровья»
 Тушева Елена Александровна

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

в диагностический процесс результатов диссертационной работы Крениной Е.Л.
 на тему «Определение предикторов ремоделирования левого желудочка на
 основе трехмерной стресс-эхокардиографии с применением методики
 тканевого следа у пациентов с ишемической болезнью сердца»
 3.1.25 – лучевая диагностика

Результаты диссертационной работы, выполненной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Крениной Е.Л. на тему «Определение предикторов ремоделирования левого желудочка на основе трехмерной стресс-эхокардиографии с применением методики тканевого следа у пациентов с ишемической болезнью сердца» по научной специальности 3.1.25 – лучевая диагностика на кафедре ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, используются в диагностической практике общества с ограниченной ответственностью «Академия здоровья». Разработанный способ диагностики без фармакологической нагрузочной пробы применяется у пациентов с ишемической болезнью сердца как дополнительный метод диагностики для уточнения тяжести течения заболевания с целью определения тактики лечения и направления пациентов в кардиохирургический стационар.

Директор ООО «Академия здоровья»



Тушева Е.А.

«05» октября 2024 г.

ООО «КОСМЕД»

Юридический адрес: 344033, г.Ростов-на-Дону,

Ул.Магнитогорская, д.1В

Фактический адрес: 344000, г.Ростов-на-Дону,

Ул.М.Горького, д.243

Тел.8 (863)229-12-22

ИНН 6163150266 / КПП 616301001

ОГРН 1166196102577

Лицензия № Л041-01050-61/00362877
выдана МЗ РО 16.08.2019 год

Директор ООО «КОСМЕД»

Хлиян Юлия Андреевна

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

в диагностический процесс результатов диссертационной работы Крениной Е.Л.
на тему «Определение предикторов ремоделирования левого желудочка на
основе трехмерной стресс-эхокардиографии с применением методики
тканевого следа у пациентов с ишемической болезнью сердца»

3.1.25 – лучевая диагностика

Результаты диссертационной работы, выполненной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Крениной Е.Л. на тему «Определение предикторов ремоделирования левого желудочка на основе трехмерной стресс-эхокардиографии с применением методики тканевого следа у пациентов с ишемической болезнью сердца» по научной специальности 3.1.25 – лучевая диагностика на кафедре ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, используются в диагностической практике общества с ограниченной ответственностью «КОСМЕД». Разработанный способ диагностики без фармакологической нагрузочной пробы применяется у пациентов с ишемической болезнью сердца как дополнительный метод диагностики возможных неблагоприятных нарушений при обследовании пациентов перед хирургическими вмешательствами не кардиохирургического профиля.

Директор ООО «КОСМЕД»

Handwritten signature of Yulia A. Khlian.

Хлиян Ю.А.

«04» октября 2024 г.