

Редакционная статья

© Е.З. Голухова, 2018

УДК 616.124.2-007.64:616.127-007:616.127-008

Е.З. Голухова

АНЕВРИЗМА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, КАРДИОПАТИЯ ИЛИ МИКРОВАСКУЛЯРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ?

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением, заместитель главного редактора журнала, orcid.org/0000-0002-6252-0322

Автор анализирует вопросы дифференциальной диагностики осложненных форм ишемической болезни сердца и микроваскулярной дисфункции (МВД), основываясь на результатах клинических наблюдений и данных последних международных публикаций. Приводятся критерии МВД, а также сведения о ее распространенности и терапевтических подходах.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; аневризма левого желудочка; кардиопатия; микроваскулярная дисфункция.

Для цитирования: Голухова Е.З. Аневризма левого желудочка, кардиопатия или микроваскулярная дисфункция? *Креативная кардиология*. 2018; 12 (1): 5–10. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-1-5-10

Для корреспонденции: Голухова Елена Зеликовна, e-mail: egolukhova@yahoo.com

E.Z. Golukhova

LEFT VENTRICLE ANEURYSM, CARDIOPATHY OR MICROVASCULAR DYSFUNCTION?

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Golukhova Elena Zelikovna, Dr Med. Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department, Deputy Chief Editor of the Journal, orcid.org/0000-0002-6252-0322

The author analyzes the problems of differential diagnosis of complicated forms of ischemic heart disease and microvascular dysfunction (MVD), based on the results of clinical observations and data from recent international publications. MVD criteria, as well as information on its prevalence and therapeutic approaches are also discussed.

Keywords: ischemic heart disease; left ventricular aneurysm; cardiopathy; microvascular dysfunction.

For citation: Golukhova E.Z. Left ventricle aneurysm, cardiopathy or microvascular dysfunction? *Creative Cardiology (Kreativnaya Kardiologiya)*. 2018; 12 (1): 5–10 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-1-5-10.

For correspondence: Golukhova Elena Zelikovna, e-mail: egolukhova@yahoo.com

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received March 16, 2018

Accepted March 19, 2018

Поводом к написанию этой заметки послужило состояние одной из наших больных, поступивших в отделение с жалобами на боли за грудиной, связанные преимуще-

ственно с физическими, но иногда и психоэмоциональными нагрузками. Из анамнеза было известно, что, посетив кардиолога, она узнала о ранее перенесенном инфаркте

миокарда, что, естественно, беспокоило нашу пациентку. По данным электрокардиограммы (ЭКГ) имелась инверсия зубца T в грудных отведениях, а стандартное ультразвуковое исследование не позволяло исключить наличие небольшой верхушечной аневризмы левого желудочка. Добавьте к этому возраст – около 65, наличие артериальной гипертензии. Словом, складывалась вполне определенная картина ишемической болезни сердца (ИБС) с ранее перенесенным инфарктом миокарда, осложнившимся развитием верхушечной аневризмы левого желудочка. Решено было выполнить коронарографию и вентрикулографию, а по их результатам планировать лечение. При коронарографии мы не обнаружили значимого поражения коронарных артерий (КА). Таким образом, перед нами стояла не столь уж частая в клинической практике, но периодически имеющая место проблема дифференциальной диагностики аневризмы левого желудочка, сформировавшейся в результате выраженного спазма коронарного сосуда (в данном случае можно было думать о передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ)), синдрома такотсубо с микроваскулярной обструкцией либо другого патологического состояния, о котором мы первоначально не думали. Заранее скажу, что выполнение эхокардиографии с контрастом, а также проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием позволило нам решить эту диагностическую загадку. Решение было весьма неожиданным, и мы непременно представим это наблюдение в следующем номере журнала. Выполнение коронарографии явилось абсолютно необходимым этапом исследования, и в данной статье я хочу привести один из путей диагностического поиска, тем более что данной весьма актуальной и интересной теме была посвящена статья, опубликованная в «International Journal of Cardiology» в начале 2018 г. [1].

Цитируемая работа посвящена необходимости разработки международных диагностических критериев микроваскуляр-

ной ангины и написана от лица международной группы по изучению заболеваний с нарушением регуляции сосудистого тонуса коронарных сосудов, образованной еще в 2012 г. с участием ученых-клиницистов Австралии, Германии, Японии, Италии, Великобритании и США (Coronary Vasomotion Disorders International Study group, COVADIS). По моему мнению, это чрезвычайно интересная проблема, не столь уж редко встречающаяся у наших больных с кардиалгиями при отсутствии гемодинамически значимого поражения коронарных артерий; в большинстве случаев после проведения коронарографии (КГ) их выписывают с заключением «боли в сердце некардиального происхождения». Недавние исследования показали, что в обширной группе пациентов (400 000), которым была выполнена диагностическая КГ для подтверждения обструктивного поражения эпикардальных сегментов коронарных артерий, 59% имели нормальные или гемодинамически незначимые (менее 50%) стенозы коронарных сосудов. Между тем коронарное дерево представлено не только крупными эпикардальными сосудами, но и мелкими артериями и артериолами (до 500 мкм). Последние участвуют в формировании капилляров и представляют важную часть коронарной микроциркуляции, непосредственно участвующей в регуляции миокардиального кровотока.

Система коронарного кровообращения представлена тремя «сегментами»; проксимальный представлен крупными (от 500 мкм до 2–5 мм) эпикардальными коронарными артериями, несущими емкостные функции и обладающими низким сопротивлением кровотоку. Промежуточный «сегмент» (100–500 мкм) представлен преартериолами и характеризуется измеряемым перепадом давления вдоль своей оси. Эти сосуды не находятся под прямым сосудодвигательным контролем различных растворимых в миокарде метаболитов из-за своего экстрамиокардиального расположения и толщины стенки левого желудочка. Специфической

функцией артериол является поддержание давления на уровне артериол в относительно узком диапазоне при изменении коронарного перфузионного давления или коронарного кровотока. Более дистальный сегмент представлен интрамуральными артериолами (до 100 мкм) и характеризуется значительным падением давления на своем отрезке; его функция состоит в обеспечении соответствия между кровоснабжением миокарда и потреблением кислорода [2]. При изменении коронарного кровотока эпикардальные КА и проксимальные артериолы обладают свойством поддерживать определенный уровень напряжения сосудистой стенки за счет эндотелий-зависимой дилатации. При увеличении давления в аорте дистальные преартериолы для обеспечения постоянного давления развивают миогенную констрикцию, что является одной из составляющих ауторегуляции. Артериолы играют фундаментальную роль в метаболической регуляции коронарного кровотока. В покое они имеют высокий тонус и в ответ на образующиеся в миокарде в результате повышенного потребления кислорода метаболиты способны к дилатации. Дилатация артериол снижает сопротивление в сосудистой системе в целом и давление в дистальной части преартериол, что в свою очередь индуцирует дилатацию сосудов за счет включения миогенных механизмов. Расширение дистальных преартериол и артериол приводит к увеличению напряжения сосудистой стенки, что запускает поток-зависимую дилатацию в более крупных преартериолах и кондуктивных артериях. Таким образом, коронарная циркуляция соответствует кровотоку с необходимым потреблением кислорода за счет «управления» сосудистым сопротивлением в различных физиологических ситуациях, запуская разные регуляторные механизмы. В устройстве этой системы природой заложен глубокий смысл, поскольку в ней имеются не один, а несколько механизмов контроля.

Термин «микроваскулярная дисфункция» (МВД) был предложен для обозначения

целого ряда клинических сценариев, характеризующихся признаками снижения резерва коронарного кровотока при отсутствии обструктивного поражения крупных коронарных сосудов. Так вот, в целом ряде исследований при использовании пробы с внутрикоронарным введением ацетилхолина в 30–50% случаях было показано наличие МВД.

Согласно классификации Р. Camici, F. Crea, основным патогенетическим механизмом I типа микроваскулярной дисфункции (при отсутствии обструктивного поражения КА и заболеваний миокарда) являются эндотелиальная дисфункция, сосудистое ремоделирование и дисфункция гладкомышечных клеток. Типичные проявления сходны с жалобами пациентов с обструктивным поражением КА, имеющих типичную стенокардию или ее эквиваленты; чаще наблюдается у женщин, преимущественно постменопаузального возраста и часто именуется синдромом X. В ряде случаев МВД протекает бессимптомно, а при наличии клиники — жалобы вышеуказанного характера возникают на высоте нагрузки либо, что не является редкостью, — после ее прекращения; подобные пациенты иногда жалуются на загрудинные боли в покое; последние могут носить и атипичный характер. Реакция на нитроглицерин у них менее характерная. Факторы риска сходны с таковыми при обычной ИБС, а вот диагностика не может базироваться исключительно на изучении симптомов заболевания.

Напомним, что по классификации Р. Camici, F. Crea выделяют 4 типа коронарной микроваскулярной дисфункции. Помимо первого, вышеописанного и не связанного с обструкцией КА и заболеваниями миокарда, выделяют МВД при наличии заболеваний миокарда — кардиопатий, артериальной гипертензии с гипертрофией миокарда, когда интрамуральные коронарные артериолы претерпевают выраженное ремоделирование. Два других вида МВД возникают у больных с обструктивным поражением КА и при наличии ятрогенной ми-

кроваскулярной дисфункции соответственно; последний вариант связан, как правило, с реканализацией КА и дистальной эмболизацией у больных высокого риска с развитием феномена no-reflow.

Существующие рекомендации для диагностики стабильной ИБС у больных с промежуточным риском наличия последней предполагают, как хорошо известно, выполнение неинвазивных тестов, верифицирующих ишемию миокарда – нагрузочной электрокардиографии или методов визуализации с использованием стресс-ЭхоКГ, стресс-МРТ или СПЕСТ. Для больных с МВД при проведении этих тестов характерно развитие болевого приступа и смещение сегмента *ST*; примерно у 20–30% из них выявляют преходящие дефекты перфузии и/или локальные нарушения движения стенки левого желудочка. При этом имеется несоответствие между клиническими и ЭКГ-признаками ишемии и механическими нарушениями кинетики стенки, обусловленными мозаичным распределением ишемии вследствие МВД, что отличает это состояние от типичных для классической ИБС нарушений *регионарной перфузии/кинетики стенки* вследствие ишемии миокарда, развивающейся как результат поток-лимитирующего стеноза эпикардальной КА.

Члены COVADIS приводят следующие критерии микроваскулярной дисфункции (МВД) I типа:

1. Симптомы ишемии миокарда:

1) возникающие при нагрузке и/или в покое;

2) эквиваленты стенокардии (одышка).

2. Отсутствие обструктивного поражения КА (менее 50% стеноза по диаметру или FFR более 0,80, хотя более важным является определение не показателей давления, а характеристик потока) по данным:

1) КТ-ангиографии;

2) инвазивной коронарографии.

3. Объективные признаки ишемии миокарда:

1) признаки ишемии на ЭКГ во время приступа стенокардии;

2) стресс-индуцируемая стенокардия и/или типичный паттерн ЭКГ, и/или преходящие аномалии перфузии, и/или нарушения кинетики движения стенки.

4. Признаки микроваскулярной дисфункции.

1) нарушения резерва коронарного кровотока (критические значения в зависимости от используемого метода лежат в пределах $\leq 2,0$ и $\leq 2,5$);

2) спазм микроваскулярного русла, определяемый как воспроизводимые характерные симптомы, ишемические изменения ЭКГ при отсутствии эпикардального спазма при проведении пробы с ацетилхолином;

3) патологические значения индекса микроваскулярного сопротивления (более 25);

4) феномен замедленного кровотока, определяемый как счет кадров TIMI, более 25.

Определенную МВД диагностируют при наличии всех четырех критериев. О предполагаемой МВД говорят при наличии симптомов ишемии (критерий 1), при отсутствии обструктивного поражения КА (критерий 2), когда имеются либо только объективные признаки ишемии миокарда (критерий 3), либо только признаки МВД (критерий 4).

Современные технологии не позволяют осуществлять прямую визуализацию микроваскулярного русла *in vivo*; для этого используются инвазивные и неинвазивные технологии, определяющие целостность и функциональную состоятельность микроциркулярной системы сердца. Стандартным критерием является резерв коронарного кровотока (РКК) или развитие спазма системы микроциркуляции. Выбор методики оценки зависит от технических возможностей и опыта. В качестве неинвазивного метода оценки РКК предлагают позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), МРТ при достижении максимальной гиперемии – введение вазодилататоров или определение скорости коронарного кровотока с использованием трансторакальной доплеркардиографии. Последняя опция мне представляется достаточно иллюзор-

ной, хотя авторы рекомендуют использование пульсового доплера, когда опрашиваемый объем устанавливается по цветовому прокрашиванию артерии. Измерение обычно выполняют в дистальной части ПМЖВ, поскольку именно эта часть коронарного сосуда наиболее близко прилежит к передней грудной клетке, что обеспечивает достойную визуализацию коронарного сосуда. Кровоток имеет бифазный характер, превалирует диастолический компонент, который обычно и изучают.

Позитронно-эмиссионная томография позволяет определять РКК при вычислении миокардиального кровотока на грамм ткани в покое и при проведении фармакологической вазодилатации; для этого возможно использование различных трейсеров. Интересные данные по использованию данного метода в рассматриваемом клиническом сценарии (исключение больных с известной ИБС, перенесенным инфарктом миокарда, клапанными пороками, пересадкой сердца) приводят V. Murthy et al. [3]. При выполнении ПЭТ в покое и при нагрузке максимальная вазодилатация достигалась при введении дипиридамола, аденозина, реже — добутамина. Нормальными были признаны сканы с индексом стресса менее 3. В качестве трейсера был выбран Rubidium-16, при этом вычисляли абсолютное значение миокардиального кровотока (мл/мин/г ткани миокарда) и РКК (отношение миокардиального кровотока на стрессе к миокардиальному кровотоку покоя) и скорректированное РКК (отношение миокардиального кровотока (МК) на стрессе к скорректированному МК покоя, вычисляемого по формуле: $\text{МК покоя} / (\text{ЧСС покоя} \times \text{систолическое АД покоя}) \times 10$, то есть с поправкой на выполненную работу — двойное произведение).

Последующее 3-летнее наблюдение показало, что низкие значения РКК (менее 2) в этой группе больных с кардиалгиями без сопутствующего поражения эпикардиальных артерий были значимо ассоциированы с неблагоприятными исходами — большими

кардиальными событиями, в том числе общей кардиальной летальностью, инфарктом миокарда и развитием сердечной недостаточности — и у мужчин, и у женщин. Более того, частота неблагоприятных исходов монотонно нарастала с прогрессирующим снижением РКК, и эти закономерности сохранялись даже у больных с низкими значениями Са-коронарного индекса — группы, которая, как известно, имеет низкие показатели сердечно-сосудистого риска. Влияние МВД на отдаленный прогноз (в том числе ее ассоциация с несердечной летальностью) может быть маркером не только состояния коронарной физиологии, но и показателем состояния сосудов и здоровья в целом. Вот уж, действительно, наш возраст — это возраст наших сосудов.

Поскольку большинству больных с МВД для исключения обструктивного поражения КА выполняют коронарографию, это представляет дополнительные возможности исследования РКК с использованием инвазивных методик. С этой целью исследуют скорость коронарного кровотока с использованием доплеровского проводника или методики с одновременной регистрацией давления/термодилуции; обе методики валидизированы. Независимо от того, какая технология используется, значения РКК ниже $\leq 2,0$ и $\leq 2,5$ являются индикаторами наличия МВД. В последнее время, как сообщают авторы, при изучении данного феномена предлагается проводить пробы с гиперемией и определением сопротивления микрососудистого русла.

Спазм микроваскулярного русла отличается от фокального спазма эпикардиальной коронарной артерии, наблюдаемой при вариантной стенокардии Принцметала и может быть диагностирован при использовании пробы с внутрикоронарным введением ацетилхолина; чувствительность и специфичность последнего в диагностике МВД нуждается в дополнительном исследовании, поскольку при его выполнении описан и спазм эпикардиального отдела КА. В случае неопределенных результатов теста с аце-

тилхолином, когда последний не вызывает признаки и симптомы ишемии миокарда, — предлагается изучение метаболических его эквивалентов — уровня лактата, низкое насыщение кислородом и др. [4]. Альтернативой является наличие задержанного пассажа контраста — «замедленного коронарного кровотока», отражающего высокое сопротивление дистального коронарного русла, для чего используется полуколичественный метод подсчета кадров кровотока TIMI. В последнем случае мы не можем количественно определить кровоток (в миллилитрах в минуту), но задержка контраста более 25–30 кадров в секунду, как мы уже отмечали, также используется в сравнительных исследованиях.

Таким образом, больные с признаками и симптомами ишемии миокарда при отсутствии поток-лимитирующего обструктивного поражения эпикардиальной КА представляют гетерогенную в аспектах патогенеза группу, включающую МВД, которая представляет мишень для последующих терапевтических подходов.

Что вызывает МВД? Факторы риска идентичны таковым у больных ИБС: курение (описано снижение резерва коронарного кровотока на 21% у курящих женщин и его нормализация при применении витамина С и антиоксидантов), пожилой возраст, гиперлипидемия, сахарный диабет, сопровождаемые эндотелиальной дисфункцией со склонностью к вазоконстрикции и тромбозам. Некоторые авторы считают, что предрасполагающим фактором является также женский пол, хотя большинство последних исследований не подтверждают гендерные различия в этом вопросе.

Насколько распространена МВД? Согласно результатам теста с внутрикоронарным введением ацетилхолина, вызывающего спазм у больных с жалобами на стенокардию напряжения, не имеющих обструктивного поражения эпикардиальных сосудов, — этот феномен весьма распространен и возникает примерно в 62% случаев при

отсутствии значимого поражения КА. При этом примерно в 45% случаев развивается эпикардиальный спазм, а в 55% — микроваскулярный. (О наличии последнего в исследовании ACOVA (Abnormal Coronary Vasomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries) свидетельствовало развитие типичных симптомов, ишемических изменений ЭКГ при отсутствии эпикардиального спазма [5].)

Почему важно понятие и определение МВД? Наличие последней, диагностируемой по данным РКК менее 2, увеличивает риск больших коронарных событий. МВД у лиц с множественными факторами риска может быть ранним проявлением системного воспаления — первого предвестника интимального утолщения и отложения атерогенных липидов, то есть начальных этапов формирования «настоящего» атеросклероза эпикардиальных коронарных артерий. Подтверждением последнему является повышение уровня высокочувствительного С-протеина у больных с МВД и патологическими значениями РКК [3].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Ong P., Camici P., Beltrame J., Crea F. et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int. J. Cardiol.* 2018; 250: 16–20.
2. Camici P., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 830–40.
3. Murthy V., Naya M., Taqueti V. et al. Effects of gender on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation.* 2014; 129 (24): 2518–27.
4. Hoef T., Siebes M., Spaan J., Piek J. Fundamentals in clinical coronary physiology: why coronary flow is more important than coronary pressure. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 3312–9.
5. Ong P., Athanasiadis A., Borgulya G. et al. High prevalence of pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA study. *JACC.* 2012; 59 (7): 655–62.

Поступила 16.03.2018
Принята к печати 19.03.2018