

Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Дьячков С. М.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск

## КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АССОЦИАЦИИ ВТОРИЧНОЙ МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА БЕЗ ИНФАРКТА МИОКАРДА В ГЕНДЕРНОМ АСПЕКТЕ

Ключевые слова: вторичная митральная регургитация, ишемическая болезнь сердца, гемодинамически значимые коронарные стенозы, неишемическое происхождение.

Ссылка для цитирования: Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Дьячков С. М. Клинико-функциональные ассоциации вторичной митральной регургитации у больных ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда в гендерном аспекте. Кардиология. 2018;58(8):25–32.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Выявление взаимосвязей гемодинамически значимой вторичной митральной регургитации (МР) с клинико-функциональными параметрами у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе с учетом влияния пола. **Материалы и методы.** Из Регистра коронарной ангиографии были отобраны данные мужчин и женщин с ИБС (стенозами  $\geq 75\%$  просвета как минимум 1 коронарной артерии) без ИМ, в том числе анамнестического: 1001 мужчина без МР и 66 мужчин с МР  $\geq$  II степени; 183 женщины без МР и 20 женщин с МР  $\geq$  II степени. **Результаты.** Независимо от пола МР показала связи с нарушениями ритма сердца и проводимости (у мужчин отношение шансов – ОШ 7,92 при 95% доверительном интервале – ДИ от 3,21 до 19,57;  $p < 0,001$ ; у женщин ОШ 4,05 при 95% ДИ от 1,15 до 14,35;  $p = 0,030$ ), увеличением индекса размера левого предсердия (у мужчин ОШ 1,25 при 95% ДИ от 1,09 до 1,43;  $p = 0,002$ ; у женщин ОШ 1,49 при 95% ДИ от 1,15 до 1,93;  $p = 0,003$ ), меньшей фракцией выброса левого желудочка (у мужчин ОШ 0,82 при 95% ДИ от 0,75 до 0,89;  $p < 0,001$ ; у женщин ОШ 0,86 при 95% ДИ от 0,76 до 0,96;  $p = 0,008$ ). У мужчин МР также была связана с более низким функциональным классом стенокардии напряжения (ОШ 0,49 при 95% ДИ от 0,24 до 0,98;  $p = 0,044$ ) и более старшим возрастом (ОШ 1,09 при 95% ДИ от 1,03 до 1,16;  $p = 0,005$ ). **Заключение.** Вне зависимости от пола вторичная гемодинамически значимая МР у больных ИБС без ИМ не связана с локализацией коронарных поражений. Выявленные связи МР позволяют предполагать смешанное (ишемическое и неишемическое) ее происхождение.

Kuznetsov V. A., Yaroslavskaya E. I., Dyachkov S. M.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

## GENDER ASPECTS OF CLINICAL AND FUNCTIONAL ASSOCIATIONS OF SECONDARY MITRAL REGURGITATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE WITHOUT MYOCARDIAL INFARCTION

Keywords: secondary mitral regurgitation; ischemic heart disease; significant coronary lesions; non-ischemic origin.

For citation: Kuznetsov V. A., Yaroslavskaya E. I., Dyachkov S. M. Gender Aspects of Clinical and Functional Associations of Secondary Mitral Regurgitation in Patients With Ischemic Heart Disease Without Myocardial Infarction. Kardiologiia. 2018;58(8):25–32.

### SUMMARY

**Purpose:** to identify factors associated with moderate and severe secondary mitral regurgitation (MR) in ischemic heart disease patients without myocardial infarction depending on gender. **Materials and Methods.** From the Register of coronary angiography we selected men and women with significant coronary stenosis ( $\geq 75\%$  of lumen in at least one epicardial artery) who had no acute or previous myocardial infarction: 1001 men without and 66 men with moderate or severe MR, 183 women without and 20 women with moderate or severe MR. **Results.** According to multivariate analysis irrespective of gender MR was independently associated with disorders of cardiac rhythm and conduction (odds ratio [OR] 7.92, 95% confidence interval [CI] 3.21–19.57,  $p < 0.001$ , and OR=4.05, 95%CI 1.15–14.35,  $p = 0.030$  in men and women, respectively), increased index of left atrial dimension (OR=1.25, 95%CI 1.09–1.43,  $p = 0.002$  in men, and OR=1.49, 95%CI 1.15–1.93,  $p = 0.003$  in women), decreased left ventricular (LV) ejection fraction (OR=0.82, 95%CI 0.75–0.89,  $p < 0.001$  in men, and OR=0.86, 95%CI 0.76–0.96,  $p = 0.008$  in women). MR in men was also associated with worse CCS angina class (OR=0.49, 95%CI 0.24–0.98,  $p = 0.044$ ) and older age (OR=1.09, 95% CI 1.03–1.16,  $p = 0.005$ ). **Conclusions.** Irrespective of gender no association between moderate and severe secondary MR and localization of significant coronary lesions in IHD patients without myocardial infarctions was found. Revealed associations are suggestive of mixed (ischemic and non-ischemic) origin of MR in these patients.

**М**итральная регургитация (МР) встречается у 60% здоровых людей, при этом глубина ее проникновения в левое предсердие (ЛП), по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), не превышает 2 см [1]. Интерес клиницистов к вторичной МР при ишемической болезни сердца (ИБС) обусловлен тем, что, осложняя течение 50% случаев инфаркта миокарда (ИМ), она утяжеляет прогноз для больного, увеличивая риск смерти в 1,5–7,5 раза [2].

Выделяют два механизма развития МР при хронической ИБС. Первый – глобальное патологическое ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) с дилатацией его полости, смещением папиллярных мышц и дилатацией фиброзного кольца митрального клапана (МК); второй – нарушения регионарной сократимости ЛЖ со смещением одной из папиллярных мышц и зачастую с формированием относительного пролапса МК [3].

В англоязычных источниках литературы МР при ИБС часто называют функциональной, имея в виду, что в ее формировании ведущую роль играет не органическое изменение створок клапана, а ремоделирование ЛЖ. Однако, поскольку ремоделирование миокарда подразумевает изменение его структуры, а не только функции, определение «функциональная МР» в таком случае не является уместным и, на наш взгляд, больше подходит к гемодинамически незначимой МР, определяемой у большинства здоровых людей. Кроме того, в литературе встречаются термины «вторичная» и «относительная», которые нам кажутся в большей степени подходящими для определения МР при хронической ИБС – не называя причину происхождения МР, они указывают на отсутствие органического поражения створок МК. Часто употребляемый в зарубежных и отечественных публикациях термин «ишемическая» МР, на первый взгляд, довольно точно отражает суть описываемого явления. Однако всегда ли у пациента с гемодинамически значимым коронарным стенозом можно быть уверенным в исключительно ишемическом генезе описываемого феномена?

Поскольку в силу анатомической вариабельности коронарного кровообращения один и тот же участок миокарда у разных людей может снабжаться разными коронарными артериями (КА), одной и той же зоне асинергии ЛЖ может соответствовать разная локализация гемодинамически значимых коронарных стенозов. По поводу связей ишемической МР с локализацией и распространенностью поражений миокарда данные литературы противоречивы: в работах, в которых изучался мужской контингент, связь МР с локализацией постинфарктных изменений миокарда была выявлена, и, напротив, в работах, где были представлены как мужчины, так и женщины, МР не проявила связи с локализацией ИМ. Ранее мы показали существо-

вание гендерных различий в механизмах формирования МР у больных с постинфарктным кардиосклерозом: у женщин преобладает механизм, связанный с глобальным патологическим ремоделированием ЛЖ, у мужчин – с региональным патологическим ремоделированием ЛЖ, вызванным преимущественно поражением правой КА [4]. Зная, что к ремоделированию миокарда могут приводить не только его постинфарктные изменения, но и хроническая гипоперфузия, мы решили выяснить, существуют ли гендерные различия факторов, связанных с МР, и у больных ИБС без ИМ.

Целью этого исследования было выявление взаимосвязи гемодинамически значимой вторичной МР с клинико-функциональными параметрами больных ИБС без перенесенного ИМ с учетом влияния пола.

### **Материалы и методы**

Использовали данные 16 839 пациентов Регистра коронарной ангиографии [5], который ведется в Тюменском кардиологическом научном центре с 1991 г. Это результаты не только коронарографии (КГ), но и клинического, лабораторного и инструментального обследования больных в целом. В исследование вошли только пациенты с гемодинамически значимыми (более 75% просвета сосуда) коронарными стенозами по данным КГ, без ИМ, в том числе анамнестического. Не включали пациентов с острыми формами ИБС, нерезко выраженной МР, пороками сердца и неудовлетворительной визуализацией при ЭхоКГ. Таким образом, в исследование включены больные ИБС без МР или с МР  $\geq$  II степени (с эффективной площадью регургитационного отверстия  $\geq 0,2$  см<sup>2</sup> и регургитирующим объемом  $\geq 30$  мл [6]). Из Регистра отобраны мужчины с ИБС (66 пациентов с МР II степени и выше и 1001 пациент без МР) и женщины с ИБС (20 пациентов с МР II степени и выше и 183 без МР).

Употребление алкоголя в соответствии с мировыми стандартами оценивали как чрезмерное в случае превышения 1 дозы в день (одна доза эквивалентна 30 г этанола). Эхокардиографические синдромы диагностировали согласно стандартным критериям: систолическую функцию ЛЖ считали сниженной при фракции выброса (ФВ) ЛЖ  $< 50\%$ , ЛЖ – дилатированным при индексе его конечного диастолического диаметра  $> 31$  мм/м<sup>2</sup> у мужчин и  $> 32$  мм/м<sup>2</sup> у женщин, ЛП – при индексе его диастолического размера  $> 23$  мм/м<sup>2</sup> независимо от пола [6, 7]. Линейные эхокардиографические показатели и массу миокарда, рассчитанную по формуле Devereux, индексировали к площади поверхности тела. Признаком диастолических нарушений у больных с нормальной или незначительно сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ  $> 45\%$  и конечным диастолическим объемом

<102 мл/м<sup>2</sup>) считали соотношением максимальных скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий (Е/А) <1 – для пациентов в возрасте до 50 лет, <0,5 – для больных старше 50 лет.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ SPSS, версия 17.0. Распределение переменных в группах определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения величин при их нормальном распределении в группах использовали критерий t Стьюдента, при распределении, не являющемся нормальным, – непараметрический критерий Манна–Уитни. Показатели представлены в виде среднего ± стандартное отклонение (M±SD). При анализе качественных показателей использовали критерий χ<sup>2</sup> Пирсона. Проводили одно- и многофакторный анализ – бинарную логистическую регрессию с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия показателей при p<0,05 считали статистически значимыми.

## Результаты

Мужчины с МР были достоверно старше мужчин без МР, среди них реже встречались курящие (табл. 1). Группы не различались по индексу массы тела – ИМТ (в обеих группах он соответствовал избыточной массе), частоте отягощенной по ИБС наследственности, сахарного диабета и артериальной гипертензии (АГ), однако тяжелая АГ (3-й степени) чаще встречалась у муж-

чин с МР. У них чаще выявляли более тяжелый (III–IV) функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации NYHA и реже тяжелый (III–IV) ФК стенокардии напряжения. Уровень триглицеридов в крови у мужчин с МР был ниже, чем у мужчин без МР. Гипофункцию щитовидной железы чаще выявляли у мужчин с МР по сравнению с мужчинами без МР.

При анализе параметров ЭхоКГ у мужчин с МР индексы линейных размеров полостей сердца, размер асинергии ЛЖ были больше, средняя ФВ ЛЖ – ниже, дилатация ЛЖ, нарушения систолической и диастолической функций ЛЖ, нарушения ритма сердца (НРС) и проводимости, признаки атеросклеротического поражения аорты встречались чаще. При достоверно не различающейся толщине стенок ЛЖ индекс массы миокарда (ИММ) у пациентов с МР был выше и свидетельствовал о наличии гипертрофии миокарда в этой группе. МР II степени отмечалась у 97% мужчин с МР, III степени – у 3%. Достоверных межгрупповых различий по локализации и распространенности поражений коронарного русла не выявлено (табл. 2).

Все достоверно различавшиеся между группами параметры были включены в многофакторный анализ, который выявил независимую связь МР у мужчин с НРС и проводимости, увеличением индекса размера ЛП, более низкими ФВ ЛЖ и ФК стенокардии напряжения, а также с более старшим возрастом [8] (табл. 3).

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика клинико-функциональных и лабораторных показателей мужчин с ИБС без ИМ в зависимости от наличия МР

| Показатель                                  | Мужчины без МР<br>(n=1001) | Мужчины с МР<br>(n=66) | P      |
|---|----------------------------|------------------------|--------|
| Возраст, годы                               | 52,8±7,4                   | 59,0±7,3               | <0,001 |
| Курение, %                                  | 46,1                       | 31,7                   | нд     |
| Употребление алкоголя, %                    | 26,9                       | 23,6                   | нд     |
| Отягощенная по ИБС наследственность, %      | 13,5                       | 6,1                    | нд     |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>        | 29,6±4,1                   | 29,6±4,0               | нд     |
| Артериальная гипертензия, %                 | 73,8                       | 81,8                   | нд     |
| Степень артериальной гипертензии, %         | 1–2                        | 51,5                   | 0,035  |
|   | 3                          | 48,5                   |        |
| Сахарный диабет, %                          | 9,0                        | 12,1                   | нд     |
| Гипофункция щитовидной железы, %            | 11,6                       | 24,0                   | 0,016  |
| ФК ХСН по классификации NYHA                | I–II                       | 89,1                   | <0,001 |
|   | III–IV                     | 10,9                   |        |
| Количество эритроцитов, 10 <sup>12</sup> /л | 4,9±0,3                    | 4,9±0,3                | нд     |
| Гемоглобин, г/л                             | 152,5±11,3                 | 149,6±11,8             | нд     |
| Общий холестерин, ммоль/л                   | 5,7±1,3                    | 4,9±1,1                | нд     |
| Триглицериды, ммоль/л                       | 2,3±1,8                    | 1,8±1,2                | 0,006  |
| ФК стенокардии напряжения                   | I–II                       | 36,8                   | 0,019  |
|   | III–IV                     | 63,2                   |        |

Здесь и в табл. 2–4 данные представлены в виде числа больных в процентах или M±SD (среднее ± стандартное отклонение); ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца. Здесь и в табл. 2–5: МР – митральная регургитация; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; нд – недостоверные различия.

Таблица 2. Сравнительная характеристика эхокардиографических, электрокардиографических показателей, а также данных коронарографии мужчин с ИБС без ИМ в зависимости от наличия МР

| Показатели  |                                   | Мужчины без МР<br>(n=1001) | Мужчины с МР<br>(n=66) | P      |
|---|-----------------------------------|----------------------------|------------------------|--------|
| <b>Данные ЭхоКГ</b>   |                                   |                            |                        |        |
| диаметр корня аорты   | мм                                | 34,7±3,2                   | 35,6±2,9               | 0,015  |
|   | мм/м <sup>2</sup>                 | 17,2±1,9                   | 17,6±1,8               | 0,097  |
| размер левого предсердия  | мм                                | 41,0±5,2                   | 48,2±7,8               | <0,001 |
|   | мм/м <sup>2</sup>                 | 19,9±2,2                   | 23,2±2,9               | <0,001 |
| размер правого желудочка  | мм                                | 24,6±2,3                   | 27,9±4,1               | <0,001 |
|   | мм/м <sup>2</sup>                 | 12,3±1,4                   | 14,0±2,2               | <0,001 |
| диаметр ЛЖ  | мм                                | 49,0±3,3                   | 54,2±6,2               | <0,001 |
|   | мм/м <sup>2</sup>                 | 24,0±2,2                   | 27,0±3,5               | <0,001 |
| толщина межжелудочковой перегородки                               | мм                                | 12,5±1,7                   | 12,6±1,8               | нд     |
|   | мм/м <sup>2</sup>                 | 6,1±0,8                    | 6,0±0,8                | нд     |
| толщина задней стенки ЛЖ  | мм                                | 11,3±1,3                   | 11,1±1,4               | нд     |
|   | мм/м <sup>2</sup>                 | 5,4±0,6                    | 5,3±0,6                | нд     |
| масса миокарда ЛЖ   | г                                 | 225,9±47,2                 | 263,2±58,1             | <0,001 |
|   | г/м <sup>2</sup>                  | 107,2±19,0                 | 128,0±29,0             | <0,001 |
| фракция выброса ЛЖ  | %                                 | 61,0±4,9                   | 51,0±10,7              | <0,001 |
| размер асинергии ЛЖ   | %                                 | 2,4±6,8                    | 4,3±9,0                | <0,001 |
| дилатация ЛЖ  | %                                 | 0,2                        | 10,7                   | <0,001 |
| признаки атеросклеротического поражения аорты, %                  |                                   | 70,5                       | 89,4                   | 0,001  |
| ложные сухожилия ЛЖ, %  |                                   | 6,5                        | 1,5                    | нд     |
| снижение сократительной функции ЛЖ, %                             |                                   | 1,9                        | 39,4                   | <0,001 |
| признаки диастолической дисфункции ЛЖ, %                          |                                   | 58,0                       | 78,3                   | <0,001 |
| <b>Данные электрокардиографии и холтеровского мониторинга ЭКГ</b> |                                   |                            |                        |        |
| Нарушения ритма и проводимости, %                                 | всего                             | 14,8                       | 61,0                   | <0,001 |
|   | желудочковая экстрасистолия       | 1,7                        | 4,1                    |        |
|   | фибрилляция/трепетание предсердий | 1,0                        | 33,3                   |        |
|   | трепетание предсердий             | 0                          | 1,0                    |        |
|   | другие нарушения ритма сердца     | 9                          | 8,6                    | нд     |
|   | нарушения проводимости            | 2,5                        | 14,0                   | <0,001 |
| <b>Данные коронарографии</b>                                      |                                   |                            |                        |        |
| стеноз ствола левой коронарной артерии*, %                        |                                   | 5,8                        | 4,5                    | нд     |
| стеноз передней межжелудочковой артерии*, %                       |                                   | 56,7                       | 53,0                   | нд     |
| стеноз огибающей ветви*, %  |                                   | 30,7                       | 33,3                   | нд     |
| стеноз диагональной ветви*, %                                     |                                   | 11,9                       | 12,1                   | нд     |
| стеноз правой коронарной артерии*, %                              |                                   | 48,8                       | 48,5                   | нд     |
| стеноз ветви тупого края*, %                                      |                                   | 14,0                       | 10,6                   | нд     |
| стеноз интермедиальной ветви*, %                                  |                                   | 2,1                        | 0                      | нд     |
| многососудистое поражение*, %                                     |                                   | 17,4                       | 12,1                   | нд     |

\* – степень стеноза просвета коронарной артерии >75%.

Здесь и в табл. 3–5: ЛЖ – левый желудочек; ЭхоКГ – эхокардиография; ЭКГ – электрокардиография.

Женщины с МР были достоверно старше женщин без МР, у них чаще выявляли более тяжелый (III) ФК ХСН по классификации NYHA (табл. 4). Группы не различались по ИМТ (в обеих он соответствовал ожирению), частоте выявления отягощенной по ИБС наследственности и тяжелой стенокардии напряжения (III–IV ФК), гипофункции щитовидной железы, частоте и тяжести АГ и по уровням основных лабораторных показателей.

При анализе данных ЭхоКГ индексы линейных размеров полостей сердца у пациенток с МР были выше, у них

выявлена тенденция к большим индексам толщины задней стенки ЛЖ. В обеих группах средние значения ИММ свидетельствовали о гипертрофии миокарда, но в группе с МР она была более выраженной. Средняя ФВ ЛЖ у женщин с МР была ниже, дилатация ЛЖ, нарушения систолической функции ЛЖ, НРС и проводимости встречались чаще, наблюдалась тенденция к более частой диастолической дисфункции ЛЖ. МР II степени отмечалась у 19 (95%) женщин с МР, III степени – у 1 (5%). По частоте выявления признаков атеросклеротического

Таблица 3. Параметры, независимо связанные с МР у больных ИБС без ИМ в зависимости от пола

| Параметр                         | Мужчины (n=1067)                    | Женщины (n=203)                     |
|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Нарушения ритма и проводимости   | 7,922 (от 3,208 до 19,568; p<0,001) | 4,054 (от 1,145 до 14,352; p=0,030) |
| Индекс размера левого предсердия | 1,246 (от 1,086 до 1,429; p=0,002)  | 1,488 (от 1,147 до 1,930; p=0,003)  |
| ФВ ЛЖ                            | 0,820 (от 0,752 до 0,894; p<0,001)  | 0,855 (от 0,762 до 0,961; p=0,008)  |
| ФК стенокардии напряжения        | 0,485 (от 0,240 до 0,982; p=0,044)  | –                                   |
| Возраст                          | 1,091 (от 1,027 до 1,159; p=0,005)  | –                                   |

Данные представлены в виде отношения шансов и 95% доверительного интервала – ОШ (95% ДИ). ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс.

Таблица 4. Сравнительная характеристика клинико-функциональных и лабораторных показателей женщин с ИБС без ИМ в зависимости от наличия МР

| Показатель                                  | Женщины без МР (n=183) | Женщины с МР (n=20) | p     |
|---|------------------------|---------------------|-------|
| Возраст, годы                               | 55,7±7,3               | 61,2±8,9            | 0,008 |
| Курение, %                                  | 6,7                    | 15,8                | нд    |
| Употребление алкоголя, %                    | 8,1                    | 6,3                 | нд    |
| Отягощенная по ИБС наследственность, %      | 14,7                   | 26,3                | нд    |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>        | 31,7±5,2               | 31,3±4,4            | нд    |
| Частота сердечных сокращений, уд/мин        | 70,0±8,3               | 70,9±8,7            | нд    |
| Артериальная гипертензия, %                 | 85,7                   | 95,0                | нд    |
| Степень артериальной гипертензии, %         | 1–2-я                  | 28,6                | нд    |
|   | 3-я                    | 71,4                |       |
| Сахарный диабет, %                          | 20,2                   | 5,0                 | нд    |
| Гипофункция щитовидной железы, %            | 9,1                    | 17,6                | нд    |
| ФК ХСН по классификации NYHA                | I–II                   | 83,0                | 0,033 |
|   | III                    | 17,1                |       |
| ФК стенокардии напряжения, %                | I–II                   | 31,1                | нд    |
|   | III–IV                 | 68,9                |       |
| Количество эритроцитов, 10 <sup>12</sup> /л | 4,4±0,2                | 4,5±0,2             | нд    |
| Гемоглобин, г/л                             | 134,9±10,3             | 133,2±8,5           | нд    |
| Общий холестерин, ммоль/л                   | 5,9±1,4                | 6,1±1,7             | нд    |
| Липопротеины низкой плотности, ммоль/л      | 3,5±1,3                | 3,7±1,7             | нд    |
| Триглицериды, ммоль/л                       | 2,2±1,4                | 1,8±1,1             | нд    |

поражения аорты, ложных сухожилий ЛЖ, размеру асинергии ЛЖ межгрупповых различий не было. При сравнении данных КГ в группе женщин с МР выявлены более редкое поражение передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) и тенденция к более редкому поражению огибающей ветви левой КА (табл. 5).

По распространенности поражений коронарного русла другой локализации и типу коронарного кровообращения группы не различались. По результатам многофакторного анализа независимую связь с МР у женщин продемонстрировали НРС, больший индекс размера ЛП и более низкая ФВ ЛЖ [9] (см. табл. 3).

## Обсуждение

Больных с острыми формами ИБС в исследование не включали, потому что в этих случаях МР часто имеет обратимый характер, особенно после успешной реперфузии [2]. Пациентов с нерезко выраженной МР не включали, поскольку она часто бывает физиологической.

Несмотря на высокий субъективизм в оценке ФК стенокардии напряжения, считаем учет этого параметра при расчетах вполне обоснованным, поскольку оценка тяжести заболевания по уровню физической активности, хотя и не может по объективности конкурировать с результатами инструментальных методов исследования, является общепринятой и широко используется в современной кардиологии.

При изучении смешанной по полу группы больных ИБС без ИМ мы обнаружили, что МР связана не с локализацией или распространенностью коронарных поражений, но с более высоким ФК ХСН, НРС и нарушением проводимости, увеличением индекса размера ЛП [10]. При разделении больных ИБС без ИМ по гендерному признаку общими для мужчин и женщин факторами, связанными с гемодинамически значимой МР, оказались НРС и нарушение проводимости, увеличение индекса размера ЛП и снижение ФВ ЛЖ. Кроме того, МР у мужчин была связана с более старшим возрастом,

Таблица 5. Сравнительная характеристика эхокардиографических, электрокардиографических и ангиографических показателей женщин с ИБС без ИМ в зависимости от наличия МР

| Показатель  |                                   | Женщины без МР<br>(n=183) | Женщины с МР<br>(n=20) | P      |
|---|-----------------------------------|---------------------------|------------------------|--------|
| <b>Данные ЭхоКГ</b>   |                                   |                           |                        |        |
| Диаметр корня аорты   | мм                                | 32,3±3,2                  | 32,0±3,8               | н.д.   |
|   | мм/м <sup>2</sup>                 | 17,3±1,7                  | 17,8±2,8               | н.д.   |
| Размер левого предсердия  | мм                                | 40,0±6,4                  | 42,5±4,3               | 0,004  |
|   | мм/м <sup>2</sup>                 | 20,9±1,9                  | 23,5±3,0               | <0,001 |
| Размер правого желудочка  | мм                                | 23,9±2,3                  | 24,6±2,1               | н.д.   |
|   | мм/м <sup>2</sup>                 | 13,0±1,4                  | 13,6±1,2               | 0,025  |
| Диаметр ЛЖ  | мм                                | 46,7±3,5                  | 49,1±5,0               | 0,026  |
|   | мм/м <sup>2</sup>                 | 25,1±2,5                  | 27,1±2,8               | 0,006  |
| Толщина межжелудочковой перегородки                               | мм                                | 11,9±1,7                  | 12,3±2,1               | н.д.   |
|   | мм/м <sup>2</sup>                 | 6,3±0,8                   | 6,8±1,2                | н.д.   |
| Толщина задней стенки ЛЖ  | мм                                | 10,7±1,3                  | 11,1±1,4               | н.д.   |
|   | мм/м <sup>2</sup>                 | 5,7±0,6                   | 6,1±0,9                | н.д.   |
| Масса миокарда ЛЖ   | г                                 | 195,3±45,5                | 220,8±56,6             | 0,018  |
|   | г/м <sup>2</sup>                  | 100,7±19,2                | 121,7±30,5             | 0,001  |
| Фракция выброса ЛЖ  | %                                 | 60,2±4,6                  | 56,0±6,2               | 0,001  |
| Размер асинергии ЛЖ   | %                                 | 2,0±6,0                   | 4,7±10,2               | н.д.   |
| Дилатация ЛЖ  | %                                 | 1,6                       | 15,0                   | 0,001  |
| Признаки атеросклеротического поражения аорты, %                  |                                   | 66,7                      | 75,0                   | н.д.   |
| Ложные сухожилия ЛЖ, %  |                                   | 4,3                       | —                      | н.д.   |
| Снижение сократительной функции ЛЖ, %                             |                                   | 1,6                       | 15,0                   | 0,001  |
| Признаки диастолической дисфункции ЛЖ, %                          |                                   | 60,3                      | 84,6                   | н.д.   |
| <b>Данные электрокардиографии и холтеровского мониторинга ЭКГ</b> |                                   |                           |                        |        |
| Нарушения ритма и проводимости, %                                 | всего                             | 12,3                      | 42,1                   | 0,001  |
|   | желудочковая экстрасистолия       | 1,8                       | 5,6                    | н.д.   |
|   | фибрилляция/трепетание предсердий | —                         | 11,1                   | 0,017  |
|   | другие нарушения ритма сердца     | 6,2                       | 3,2                    | н.д.   |
|   | нарушения проводимости            | 4,3                       | 22,2                   | 0,002  |
| <b>Данные коронарографии</b>                                      |                                   |                           |                        |        |
| Тип коронарного кровообращения                                    | сбалансированный                  | 13,0                      | 10,5                   | н.д.   |
|   | левый                             | 10,2                      | 21,1                   |        |
|   | правый                            | 76,8                      | 68,4                   |        |
| Стеноз ствола левой коронарной артерии*, %                        |                                   | 4,4                       | 5                      | н.д.   |
| Стеноз передней межжелудочковой артерии*, %                       |                                   | 59,0                      | 85                     | 0,024  |
| Стеноз огибающей ветви*, %  |                                   | 39,3                      | 20                     | н.д.   |
| Стеноз диагональной ветви*, %                                     |                                   | 12,6                      | 20                     | н.д.   |
| Стеноз правой коронарной артерии*, %                              |                                   | 46,4                      | 45                     | н.д.   |
| Стеноз ветви тупого края*, %                                      |                                   | 10,4                      | 10                     | н.д.   |
| Стеноз интермедиальной ветви*, %                                  |                                   | 2,2                       | —                      | н.д.   |
| Многососудистое поражение (3 и более)*, %                         |                                   | 20,2                      | 20                     | н.д.   |

\* – степень сужения просвета коронарной артерии >75%.

что предполагает вклад в ее формирование дегенеративных изменений МК, а также с менее тяжелым ФК стенокардии напряжения. Это указывает на невысокую значимость фактора коронарного стеноза и большую значимость неишемических факторов в формировании МР у мужчин.

Независимая связь умеренной и выраженной МР с увеличением индекса размера ЛП объясняется перегрузкой этой камеры объемом. Отсутствие дилатации

ЛЖ в группах с МР подтверждает неорганическую природу регургитации [11].

У больных с МР чаще выявляли выраженную ХСН, дилатацию ЛЖ и снижение его сократительной способности при более редких или не различающихся по частоте тяжелых ФК стенокардии напряжения. Ни один из ангиографических параметров не проявил независимой связи с МР, так же, как и размер асинергии ЛЖ. Все это также указывает на то, что фактор коронарного

стеноза не играл решающей роли в развитии МР у больных ИБС без ИМ. Об этом же свидетельствуют более редкое поражение ПМЖВ и тенденция к более редкому поражению огибающей ветви левой КА у женщин с МР. Безусловно, было бы логичным включить в исследование современные методы оценки суммарного стеноза коронарного русла. В настоящее время результаты оценки данных пациента по шкале SYNTAX, как и результаты расчета оценки вероятной смерти в период пребывания в стационаре по шкалам TIMI и GRACE, вносятся в Регистр, однако применение этих шкал началось сравнительно недавно, и ориентация на эти показатели значительно уменьшила бы число включенных в исследование пациентов.

Снижение сократительной способности миокарда чаще наблюдалось у больных с МР, и хотя средняя ФВ ЛЖ в этих группах находилась в пределах нормы, все же она была достоверно ниже, чем у больных без МР. Известно, что у больных с неишемической дилатационной кардиомиопатией выраженная МР связана со снижением ФВ ЛЖ и ухудшением прогноза [12]. Таким образом, выявленная нами у мужчин и женщин отрицательная связь гемодинамически значимой МР с ФВ ЛЖ также может свидетельствовать о вкладе неишемических факторов в происхождение МР у больных ИБС без ИМ.

Рассмотрим возможные неишемические факторы происхождения МР у больных ИБС без ИМ. Почти у 50% женщин и большинства мужчин с МР отмечались НРС и нарушение проводимости. Многофакторный анализ выявил сильную взаимосвязь МР и аритмогенного фактора. С одной стороны, известно, что аритмии возникают во время эпизодов ишемии или после ИМ, и довольно часто сопровождаются развитием или утяжелением степени МР. С другой стороны, во многих случаях остается неясным, является ли аритмия следствием ИБС или лишь сопутствующим нарушением. Особенно спорна роль ишемии в развитии фибрилляции предсердий: только 20–30% пациентов с этим НРС страдают ИБС [13]. Учитывая вероятность неишемического генеза НРС, можно констатировать, что взаимосвязь МР и аритмогенного фактора согласуется с выявленным нами отсутствием связей МР с распространенностью и выраженностью коронарного атеросклероза и указывает на возможность положительного влияния коррекции НРС и нарушения проводимости на степень выраженности МР.

Тяжесть проявлений ХСН у больных ИБС может быть обусловлена не только систолической, но и диастолической левожелудочковой недостаточностью [14]. Последняя отмечалась у большинства пациентов исследования. Этиологическим фактором повышения

жесткости миокарда, ведущим к развитию диастолической дисфункции ЛЖ, может являться и АГ, которая также была диагностирована у большинства обследованных больных. В нашем исследовании тяжелую АГ 3-й степени выявляли достоверно чаще у мужчин с МР, чем без МР, в отличие от женских групп, у которых различий по частоте развития тяжелой АГ не выявлено. Таким образом, выраженная АГ, вызывая ремоделирование сердца, может являться одним из факторов, участвующих в формировании МР у мужчин с ИБС без ИМ.

В качестве возможного неишемического фактора формирования МР могла бы рассматриваться и алкоголь-токсическая кардиомиопатия, однако отсутствие межгрупповых различий по употреблению алкоголя исключает влияние этого фактора на развитие МР (см. табл. 1 и 4).

Практическая значимость работы состоит в допущении того, что коронарный стеноз не оказывает решающего влияния на формирование МР у больных ИБС без ИМ, а значит, необходимо учитывать возможность сочетанного – ишемического и неишемического происхождения МР у этих пациентов. Речь идет о своевременном выявлении и коррекции сопутствующего ишемии этиологического фактора, будь то АГ или НРС. Если говорить о дегенеративных изменениях МК, которые довольно часто являются причиной формирования МР в пожилом возрасте (а в соответствии с нашими результатами именно возраст является одним из факторов, независимо связанных с МР у мужчин), в случае выраженной МР следует рассмотреть возможность ее хирургической коррекции.

## **Заключение**

Вторичная гемодинамически значимая митральная регургитация у больных ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда вне зависимости от пола связана не с локализацией коронарных поражений, но с нарушением ритма сердца, увеличением размера левого предсердия и снижением фракции выброса левого желудочка; у мужчин она также ассоциирована с более низким функциональным классом стенокардии напряжения и более старшим возрастом. Это позволяет говорить о смешанном (ишемическом и неишемическом) происхождении митральной регургитации у таких больных.

## **Благодарности**

*Авторы выражают признательность всем сотрудникам Тюменского кардиологического научного центра, принимавшим участие в сборе данных для Регистра коронарной ангиографии, обследовании и лечении пациентов Регистра.*

**Information about the author:**

**Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia**

Elena I. Yaroslavskaya – MD, PhD.

E-mail: yaroslavskayae@gmail.com

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Shiller N., Osipov M.A. Clinical echocardiography. 2<sup>nd</sup> ed. M.: Praktika, 2005. 344 p. Russian (Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. 2-е изд. М.: Практика 2005;344 с).
2. Pierard L.A., Carabello B.A. Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *Eur Heart J* 2010;31 (24):2996–3005.
3. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42 (4):1–44.
4. Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V. et al. Chronic mitral regurgitation in postmyocardial infarction patients: gender differences. *Kardiologija* 2015;2:60–64. PMID: 28294813. Russian (Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Крinoчкин Д.В. и др. Хроническая митральная регургитация у больных с постинфарктным кардиосклерозом: гендерные различия. *Кардиология* 2015;2:60–64).
5. Kuznetsov V.A., Zyrjanov I.P., Kolunin G.V. et al. Certificate of State registration database № 2010620076, registered in Register of database at 1 of February 2010. Russian (Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Колунин Г.В. и др. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2010620076, зарегистрировано в Реестре базы данных 1 февраля 2010 года).
6. Galiuto L., Badano L., Fox K., et al. The EAE textbook of echocardiography. European Society of Cardiology 2011;477.
7. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16 (3):233–271.
8. Yaroslavskaya E.I., Kuznetsov V.A., Krinochkin D.V. et al. Factors associated with mitral regurgitation in coronary artery disease men without myocardial infarction. *Kardiologija* 2013;11:4–8. Russian (Ярославская Е.И., Кузнецов В.А., Крinoчкин Д.В. и др. Факторы, ассоциированные с митральной регургитацией у мужчин с ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда. *Кардиология* 2013;11:4–8).
9. Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V. et al. Factors associated with mitral regurgitation in coronary artery disease women without myocardial infarction. *Serdce* 2013;6:360–364. Russian (Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Крinoчкин Д.В. и др. Факторы, ассоциированные с митральной регургитацией у женщин с ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда. *Сердце* 2013;6:360–364).
10. Yaroslavskaya E.I., Kuznetsov V.A., Krinochkin D.V. et al. Clinical and functional association of mitral regurgitation in coronary artery disease patients without myocardial infarction. *Kardiologija* 2013;1:28–31. Russian (Ярославская Е.И., Кузнецов В.А., Пушкарев Г.С. Клинико-функциональные ассоциации митральной регургитации у больных ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда. *Кардиология* 2013;1:28–31).
11. Schwammenthal E. Mitral valve disease. In: Practical echocardiography. Flakskamp F.A. M.: Medpress-inform, 2013:365–386. Russian (Schwammenthal E. Болезни митрального клапана. В кн: Практическая эхокардиография. Флакскампф Ф.А. М.: Медпресс-информ 2013;433–488).
12. Karatasakis G., Athanassopoulos G. D. Cardiomyopathies. In: Galiuto L., Badano L., Fox K., et al. The EAE Textbook of Echocardiography. 1<sup>st</sup> ed. Oxford: Oxford University Press 2011:303–327.
13. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J., et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26 (22):2422–2434.
14. Bhatt A.B., Stone P.H. Current strategies for the prevention of angina in patients with stable coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2006;21 (5):492–502.

Поступила 18.08.17 (Received 18.08.17)