

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего профессионального образования  
«ПЕНЗЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

*На правах рукописи*

**ДОНЧЕНКО Иван Андреевич**

**ДЕФОРМАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
МИОКАРДА В НОРМЕ И ПРИ РАЗЛИЧНЫХ  
ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ИБС С ОЦЕНКОЙ  
ВЛИЯНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ СТАТИНОТЕРАПИИ**

**Специальность 14.01.05: Кардиология**

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Валентин Элиевич Олейников

**ПЕНЗА – 2014**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. МИОКАРДИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ОБЪЕКТ АГРЕССИВНОЙ СТАТИНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИБС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	12
1.2. Особенности анатомического строения миокарда .....	17
1.3. Клиническое применение метода двухмерного стрейна .....	19
1.4. Клиническая эффективность аторвастатина в высоких дозах .....	23
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	32
2.1. Клиническая характеристика больных .....	32
2.2. Методы исследования.....	38
Глава 3. ПОКАЗАТЕЛИ ДЕФОРМАЦИИ И СКОРОСТИ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ .....	45
3.1. Воспроизводимость метода XStrain™ .....	45
3.2. Оценка глобальной деформации и скорости деформации миокарда у здоровых людей .....	47
3.3. Оценка показателей деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ у здоровых лиц на разных уровнях ЛЖ .....	48
3.4. Оценка показателей деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ у здоровых лиц разных возрастных групп.....	50
Глава 4. ДЕФОРМАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИОКАРДА И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ КОРОНАРОАНГИОГРАФИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕОСЛОЖНЕННОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ИБС .....	55
4.1. Характеристика групп больных ИБС и концепция посегментарного анализа .....	55
4.2. Результаты диагностической коронароангиографии у больных ИБС .....	58
4.3. Показатели глобальной деформации миокарда у больных ИБС и здоровых лиц .....	62
4.4. Деформационные характеристики миокарда у больных ИБС и здоровых лиц на разных уровнях левого желудочка .....	65

4.5. Деформационные характеристики миокарда у больных ПИКС и здоровых лиц .....	67
4.6. Деформационные характеристики миокарда у больных с ПИКС и неосложненной ИБС .....	68
4.6.1. Оценка сегментарной сократимости миокарда у больных постинфарктным кардиосклерозом .....	70
4.6.2. Оценка сегментарной сократимости миокарда у больных с неосложненной ИБС и здоровых лиц .....	74
4.6.3. Детализированная оценка деформационных характеристик миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом .....	78
Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ 24-НЕДЕЛЬНОЙ АГРЕССИВНОЙ СТАТИНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С НЕОСЛОЖНЕННОЙ ИБС И ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ .....	82
5.1. Динамика биохимических показателей у больных ИБС на фоне 24-недельной терапии аторвастатином .....	82
5.1.2. Влияние 24-недельной терапии аторвастатином на уровень ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ .....	84
5.1.3. Динамика показателей АЛТ, АСТ, КФК и СРБ на протяжении 24-х недельной терапии аторвастатином .....	88
5.2. Оценка качества жизни больных на фоне терапии аторвастатином .....	90
5.3. Сравнительный анализ диагностической коронароангиографии на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут. ....	92
5.4. Влияние агрессивной терапии аторвастатином на деформационные характеристики миокарда ЛЖ .....	93
5.4.1. Оценка сегментарной сократимости миокарда на фоне терапии аторвастатином при неосложненной ИБС .....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	100
ВЫВОДЫ .....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ – атеросклеротическая бляшка

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АК – аортальный клапан

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АНА – Американская сердечная ассоциация

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВГН – верхняя граница нормы

ВИР – время изоволюметрического расслабления

ВТК – ветвь тупого края

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГХС – гиперхолестеринемия

ДВ – диагональная ветвь

ДОП – двухмерное отслеживание пятен

ДТЕ – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМВ – интермедиальная ветвь

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости

КА – коронарная артерия

КА – коэффициент атерогенности

КАГ – коронароангиография

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КСО – конечно-систолический объем  
КСР – конечно-систолический размер  
КФК – креатининфосфокиназа  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛКА – левая коронарная артерия  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
МИ – мозговой инсульт  
МК – митральный клапан  
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка  
МРТ – магниторезонансная томография  
ОА – огибающая артерия  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОТС – относительная толщина стенки сердца  
ОХС – общий холестерин  
ПЖ – правый желудочек  
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз  
ПКА – правая коронарная артерия  
ПНА – передняя нисходящая артерия  
ППТ – площадь поверхности тела  
РКИ – рандомизированные клинические исследования  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
СД – сахарный диабет  
СИ – сердечный индекс  
СРБ – С-реактивный белок  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТГ – триглицериды  
ТД – тканевой доплер  
УИ – ударный индекс

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФК – фиброзное кольцо

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

BNP – мозговой натрийуретический пептид

GCS/GCSR – глобальная циркулярная деформация / скорость деформации

GLS/GLSR – глобальная продольная деформация / скорость деформации

GRS/GRSR – глобальная радиальная деформация / скорость деформации

GS/GSR – глобальная деформация / глобальная скорость деформации

NO – оксида азота

S – деформация миокарда

SAQ – сиэтлский вопросник

SR – скорость деформации миокарда

$V_e$  – максимальная скорость потока в фазу раннего наполнения

$V_a$  – максимальная скорость потока в фазу активного наполнения

## ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности среди других болезней сердца [60]. Продолжительность и качество жизни пациентов после инфаркта миокарда зависят от структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ), характеризующегося нарушением контрактильности миокарда и зачастую значительным снижением его насосной функции [23, 55]. Вместе с тем дисфункция миокарда у пациентов с ИБС может быть обусловлена не только участками рубцовой ткани. Другой причиной появления зон гипо- и асинергии служит хроническая ишемия миокарда. Поэтому в последнее десятилетие особое внимание привлекает проблема диагностики гибернирующего, потенциально жизнеспособного миокарда у больных ИБС [12, 47, 61, 138, 169].

Структурно-функциональное состояние ЛЖ после инфаркта миокарда (ИМ) в значительной мере определяет выживаемость пациентов с ИБС [7, 191, 218].

Разработка диагностических методов, позволяющих, с одной стороны, прогнозировать течение ИБС, а с другой – достоверно оценивать эффективность лечения, остается одним из стратегических направлений развития кардиологии и кардиохирургии [6, 12, 192].

Для оценки и количественного анализа региональной сократимости миокарда используется метод тканевого доплера, однако широкое клиническое применение данной методики ограничено из-за технических проблем. Главный недостаток метода – субъективный характер и большая вариабельность результатов [3, 8, 171, 199]. Рутинная ЭхоКГ позволяет оценивать региональную сократимость ЛЖ в сравнении с соседними зонами только визуально [2, 57, 204].

В последние годы особое внимание уделяется неинвазивным количественным методам диагностики, сочетающим высокую точность и

воспроизводимость результатов с простотой использования [156, 190, 192]. Инновационным методом ультразвуковой диагностики является двухмерный стрейн (XStrain™), позволяющий количественно определять пространственные и скоростные характеристики деформации каждого сегмента ЛЖ в продольном, радиальном и циркулярном направлениях [1, 2, 6, 23, 156, 168].

Как известно, инициирующим фактором развития ИБС является прогрессирующий атеросклероз [4, 5, 26, 42]. Аторвастатин – препарат из группы синтетических статинов, имеющий убедительную доказательную базу в отношении высокой гиполипидемической активности, безопасности иплейотропных эффектов [5, 10, 14, 20, 21, 31]. В РКИ MIRACL и PROVEIT доказана целесообразность интенсивного лечения аторвастатином в максимальной дозе. Агрессивная терапия аторвастатином способствует достижению низкой концентрации ОХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и, как показало исследование TNT, уменьшает сердечно-сосудистый риск [15, 17, 31, 109, 137, 140, 141].

Однако влияние агрессивной терапии аторвастатином на качество жизни пациентов и симптоматическое течение ИБС изучено недостаточно. Воздействие интенсивной терапии на количественные характеристики деформации миокарда ранее не исследовалось.

**Цель исследования:** изучение деформационных характеристик миокарда левого желудочка методом XStrain™ у здоровых лиц, больных с различными формами ИБС с оценкой влияния интенсивной терапии аторвастатином на параметры глобальной и региональной деформации миокарда.

**Задачи исследования.** В соответствии с поставленной целью в ходе работы решались следующие задачи:

1. Оценить воспроизводимость показателей, получаемых методом XStrain™ при парных исследованиях одним специалистом и между двумя квалифицированными специалистами для определения клинической ценности данной методики.



2. Изучить деформационные характеристики миокарда у здоровых лиц на базальном, среднем и апикальном уровнях левого желудочка.

3. Провести сравнительный анализ параметров глобальной и региональной деформации у здоровых лиц, больных с неосложненным и осложненным течением ИБС.

4. Оценить влияние агрессивной терапии аторвастатином на деформационные характеристики миокарда у больных с неосложненной ИБС и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС).

5. Изучить корригирующее влияние аторвастатина в разных дозах на липидный спектр, прогрессирование коронарного атеросклероза и качество жизни больных с различными формами ИБС.

**Научная новизна.** Показано, что у здоровых лиц значения деформации миокарда не различаются между двумя группами разного возраста на базальном, среднем и апикальном уровнях левого желудочка. Радиальная деформация и ее скорость характеризуются большими значениями по сравнению с продольной и циркулярной. Впервые для методики XStrain™ предложены критерии верификации сегментов, находящихся в зоне перенесенного инфаркта миокарда, а также со сниженной контрактильностью, обусловленной неосложненной ИБС. Впервые установлено, что значения глобальной продольной, циркулярной деформаций и их скорости у больных с постинфарктным кардиосклерозом достоверно ниже, чем у здоровых лиц и пациентов с неосложненной ИБС. Показано, что у больных с постинфарктным кардиосклерозом показатели сегментарной продольной и циркулярной деформаций и их скорости на базальном и среднем уровнях левого желудочка были значительно снижены по сравнению со здоровыми лицами. Впервые выявлено позитивное влияние агрессивной статинотерапии на деформационные характеристики сегментов, находящихся в зоне перенесенного инфаркта миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом, в наибольшей степени затронувшее радиальную деформацию.

**Практическая значимость.** Установлена высокая воспроизводимость показателей деформационных характеристик миокарда левого желудочка, что обуславливает возможность применения методики XStrain™ для оценки влияния лекарственных средств на глобальную и региональную контрактильность в динамике. Совокупность данных, получаемых методом XStrain™, о продольной, циркулярной и радиальной деформациях существенно расширяют возможности топической неинвазивной диагностики миокардиальной дисфункции у больных ИБС. Показаны преимущества агрессивной статинотерапии в лечении пациентов очень высокого риска, состоявшей в нормализации липидного спектра и достоверном влиянии на радиальную деформацию. Выявлено повышение качества жизни на фоне агрессивной терапии аторвастатином, проявившееся в редукции клинической симптоматики у больных с разными формами ИБС.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Применение метода XStrain™ для оценки глобальной и региональной деформации расширяет представления о характере изменений в миокарде, сопутствующих разным формам ИБС.
2. Предлагаемая дифференциация сегментов на несколько типов позволяет формализовать описание результатов, полученных методом XStrain™.
3. У больных с разными формами ИБС комплексное воздействие агрессивной статинотерапии оказывает позитивное влияние на отдельные деформационные характеристики миокарда.

**Внедрение.** Основные положения, результаты и выводы исследования внедрены в практическую деятельность Регионального сосудистого центра г. Пензы, кардиологических отделений № 5 и №6 ГБУЗ ПОКБ им. Н. Н. Бурденко, ГБУЗ ГКБ СМП им. Г. А. Захарьина, ГБУЗ ГКБ СМП № 1, применяются в учебном процессе на кафедре «Терапия» Медицинского института ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет».

**Апробация диссертации.** Материалы и основные положения диссертационной работы докладывались на III съезде кардиологов Приволжского Федерального округа «Кардиология ПФО: возможности и перспективы» (Самара, 2010); Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2012); на Российских национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2011, 2012); на XIX и XX научных чтениях памяти академика Н. Н. Бурденко «Актуальные вопросы современной клинической медицины» (Пенза, 2011, 2014); VI научно-практической конференции «Актуальные вопросы функциональной диагностики. Диагностические возможности в практике лечащего врача» (Заречный, 2013).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК.

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов исследования (глава 2), собственных исследований (главы 3–5), заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 118 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15 рисунками, 22 таблицами. Библиографический список содержит 218 источников, из них 157 иностранных авторов.

## Глава 1

# МИОКАРДИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ОБЪЕКТ АГРЕССИВНОЙ СТАТИНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИБС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Нормальная сердечная деятельность осуществляется благодаря наличию особых функций – автоматизма, возбудимости, проводимости и сократимости. Установлено, что все известные свойства сердца тесно связаны между собой. Последовательное сокращение всех участков миокарда реализуется вследствие взаимодействия функций автоматизма, возбудимости и проводимости [55].

Диагностика и оценка эффективности терапии в современной кардиологии невозможны без исследования функции сократимости миокарда. В настоящее время существует ряд методов, позволяющих оценивать региональную миокардиальную функцию: контрастная вентрикулоангиография; магниторезонансная томография (МРТ); эхокардиография с расчетом индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС) и ультразвуковые методы оценки деформационных характеристик миокарда [1, 12, 35, 61, 78, 190]. Контрастная вентрикулоангиография дает возможность получить данные о структуре и региональном движении миокарда ЛЖ во время систолы и диастолы, дифференцировать участки миокарда с нарушенным кровоснабжением, однако не позволяет оценивать региональную деформацию миокарда. Клиническое использование метода ограничено его инвазивным характером и высокой стоимостью [8, 62, 39].

Изменения локальной сократимости можно оценивать неинвазивным методом МРТ с определением деформации и скорости деформации миокарда во всех трех направлениях – продольном, циркулярном и радиальном [161, 168, 176, 190]. Главным недостатком является высокая стоимость, ограничивающая широкое применение, а также более низкая частота кадров, по сравнению с ЭхоКГ. Последнее обстоятельство способно повлечь за собой искажение

результатов и, как следствие, недооценку диастолических и систолических значений, особенно при тахикардии [62, 161].

ЭхоКГ с расчетом ИНЛС является полуколичественным методом оценки сократимости, целиком базирующимся на субъективном впечатлении врача-исследователя. В соответствии с амплитудой систолического утолщения сегментам миокарда присваиваются баллы по 4-балльной шкале (1 – норма, 2 – гипокинез, 3 – акинез, 4 – дискинез). Относительная простота и доступность метода выдвинули его на лидирующие позиции в кардиологии [23, 40].

ЭхоКГ традиционно используется для неинвазивной оценки контрактильной функции левого желудочка. В клинической практике самыми простыми и общими показателями насосной функции сердца являются сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), конечно-диастолический (КДО), конечно-систолический (КСО) объемы ЛЖ, а также скорость укорочения циркулярных волокон миокарда и скорость изгнания крови. Многие исследователи склонны рассматривать в качестве показателя сократительной функции желудочков фракцию выброса (ФВ), представляющую собой отношение УО/КДО. ФВ не всегда коррелирует с другими показателями гемодинамики, в частности с КДО в ЛЖ [23, 161]. Определение ФВ методом Simpson является полуколичественным, зависит от оператора и требует оптимальной визуализации верхушки сердца и границы эндокарда [1, 40, 57].

Как полагают некоторые авторы, обычная ЭхоКГ надежна и применима для анализа движения стенки желудочков, а также для исследования региональной миокардиальной функции [1, 6, 9]. Другие исследователи считают, что визуальная оценка движения стенки очень субъективна и поэтому чрезвычайно зависит от оператора, а также имеет высокую вариабельность между двумя наблюдателями и при парном исследовании – одним наблюдателем [6]. Существенным является тот факт, что при рутинной ЭхоКГ специалист ограничен оценкой смещения и деформации в радиальном

направлении без возможности оценки миокардиального укорочения и скручивания [1].

Между тем известно, что точная идентификация региональной миокардиальной дисфункции существенно расширяет возможности определения тактики ведения и методов лечения больных с ИБС. Особую проблему у данной категории больных представляет целесообразность хирургического лечения, т.е. важна неинвазивная диагностика жизнеспособности миокарда [7, 23, 432].

Известно, что существующие методы оценки региональной функции миокарда являются полуколичественными и поэтому весьма субъективны [23,171, 199]. Общепринятым способом выступает балльная оценка с расчетом ИНЛС[40]. Рутинная ЭхоКГ позволяет оценивать региональную сократимость ЛЖ в сравнении с соседними зонами только визуально. Утолщение миокарда и внутреннее движение эндокарда определяются субъективно врачом-исследователем, исходя из собственных впечатлений. Такой качественный подход создает существенные трудности в идентификации областей с незначительным нарушением миокардиальной функции. К числу ограничений методики следует отнести влияние опыта и квалификации специалиста на получаемые результаты [1, 102, 106, 168]. В связи с этим последнее время в литературе значительное внимание уделяется количественным методам анализа контрактильной способности миокарда.

История начала объективной оценки сократительной функции сердца относится к 1961 г., когда впервые был применен метод тканевого доплера (ТД) для оценки движения сердца [1]. J. Kostis и соавт. применили и описали импульсно-волновой доплер для определения скоростей задней стенки ЛЖ. I. Mirsky и W. Parmley ввели термин «деформация» для исследования упругих свойств миокарда [143]. Спустя несколько лет K. Isaaz и соавт. применили импульсно-волновой доплер для регистрации движения стенки левого желудочка и показали возможности методики в количественной оценке локальной сократимости миокарда [102]. M. Uematsu и соавт. первыми описали

внутримиокардиальный градиент, применение которого позволило оценивать региональную сократимость независимо от общего движения сердца [150].

Прогресс в области цифровых технологий обработки сигналов и построения изображений способствовал усовершенствованию эхокардиографической визуализации. Были разработаны и введены в практику количественные способы анализа движения миокарда, появилась ЭхоКГ с возможностью оценки деформации миокарда. В 1994–1995 гг. был применен цветовой доплер для анализа движений миокарда, описана возможность расчета градиента скорости движения миокарда для оценки его сократительной функции [67, 88, 151, 152]. А. Heimdal использовал анализ деформации и скорости деформации в режиме реального времени как дополнение технологии ТД [1, 6]. Позднее группа ученых Норвежского университета внедрила анализ деформации и скорости деформации в реальном времени с помощью технологии тканевой доплер-сонографии и показала их практическую значимость [1, 6, 71, 149]. В 2002 г. N. L. Greenberg и соавт. продемонстрировали возможности и преимущества определения систолических значений скорости деформации и показателей деформации для оценки нарушений локальной сократимости миокарда [72].

Методы определения деформации и скорости деформации миокарда являются достаточно перспективными для оценки локальной сократимости [1, 53]. Данные параметры, по мнению М. Н. Алехина, в наибольшей степени отражают сократимость миокарда. Степень деформации сокращающегося миокарда зависит от условий преднагрузки и постнагрузки, частоты сердечных сокращений (ЧСС), геометрии ЛЖ и его эластичности, влияния соседних сегментов [1, 23, 39].

В настоящее время метод измерения деформации и скорости деформации миокарда на основе ТД применяется как достаточно точный эхокардиографический инструмент для количественного исследования контрактильной функции [1, 88, 105, 149, 182, 196, 214, 217]. Однако эта методика имеет ряд недостатков [62, 139]: выраженная зависимость от

направления луча сканирования по отношению к направлению движения миокарда, что делает невозможным оценку миокардиальной деформации и ее скорости в радиальном направлении, требует высокой частоты кадров, зависит от эффекта подтягивания, что создает существенные трудности в точной диагностике и определении количества сегментов, вовлеченных в патологический процесс [2, 96, 106, 193]. Если принять во внимание все аспекты, упомянутые выше, то не удивительно, что показатели деформации и скорости деформации миокарда, основанные на ТД, отличаются невысокой воспроизводимостью (вариабельность между наблюдателями более 10–15 %), вследствие чего эта методика не стала стандартной в ежедневной практике [6, 8, 39, 40, 46, 52, 53, 62, 71, 72, 161, 168, 181, 187, 196, 197, 215, 216].

Усовершенствования двумерной ЭхоКГ позволили регистрировать цифровые изображения динамической работы сердца, расставлять акустические маркеры и проследивать их от кадра к кадру. Так появляется метод, известный как «speckle tracking», что означает «двухмерное отслеживание пятен» (ДОП) серой шкалы ультразвукового изображения миокарда [2, 6, 62, 210]. Двухмерный стрейн лишен ограничений, характерных для метода ТД и позволяет оценивать миокардиальную деформацию и скорость деформации вдоль трех пространственных осей соответственно анатомическому строению сердечной мышцы [52, 53, 62, 96, 117, 118, 210].

Достоинства данного метода определяются способностью дифференцировать активные и пассивные движения сегментов миокарда и оценивать такие компоненты миокардиальной функции, как продольное и циркулярное укорочения, в меньшей степени поддающиеся визуальному анализу. Это позволяет всесторонне исследовать инотропную функцию сердца, что дает веские основания предполагать широкий спектр потенциальных возможностей клинического применения методики [50, 128, 193].

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется методу XStrain™, который основан на анализе движения ультразвуковой картины миокарда двухмерного изображения. Ряд исследователей отмечают высокую



воспроизводимость метода XStrain™ как между двумя наблюдателями, так и при парном исследовании одним наблюдателем, что очень важно для новой методики [168]. Доказательством служат публикации, в которых значения вариабельности при проведении исследования двумя квалифицированными врачами и при парном наблюдении одним специалистом составили 6 и 3 % [62, 105, 209]. С. В. Ingul и соавт. определили, что для технологии ДОП характерна более низкая вариабельность показателей деформационных характеристик миокарда между наблюдателями по сравнению с методом, основанным на доплеровской технологии, и автоматизировали ее для снижения трудозатрат [128]. Значения деформации и скорости деформации, полученные методом ДОП, были подтверждены МРТ [139, 149, 156, 206]. Кроме того, при сравнении технологии ДОП с «золотым стандартом» – МРТ отмечалась корреляция показателей деформации и скорости деформации миокарда как в нормальных миокардиальных сегментах, так и в инфарктированных ( $r = 0,87$ ,  $P < 0,001$ ) [80, 156]. Экспериментальная работа, выполненная на собаках, показала, что определение степени диастолической деформации может дать ценную информацию о диастолической функции желудочков и определении внутрижелудочкового давления в фазу быстрого и медленного наполнения [116].

Метод двухмерного стрейна позволяет определять деформацию и скорость деформации миокарда для 16-сегментарной модели ЛЖ, а также максимально их детализировать – от незначительного нарушения сократимости в отдельных сегментах до полного ее отсутствия [40, 172]. Это исключительно важно при количественном определении жизнеспособного миокарда у больных ИБС, которым предстоит оперативное вмешательство на коронарных артериях, а также для определения прогноза пациентов после кардиохирургической коррекции аневризм [7, 16, 37, 50, 65, 70, 122].

## **1.2. Особенности анатомического строения миокарда**

Нередко сокращение миокарда желудочков рассматривается как единое целое, однако их анатомическое строение характеризуется сложной архитектурой, описанию которой посвящается настоящий раздел.

Долгое время считалось, что миокард желудочков состоит из трех слоев: наружного косога, среднего циркулярного, внутреннего продольного, причем наружный слой является общим для обоих желудочков (рисунок 1) [40, 46, 53, 56, 198].

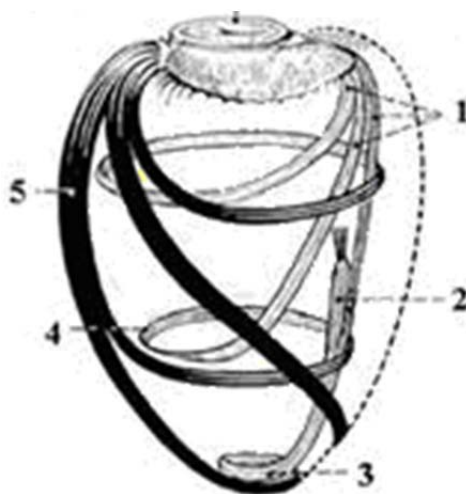


Рисунок 1 – Ход миокардиальных волокон [46]: 1 – субэндокардиальные волокна; 2 – сосочковые мышцы; 3 – завиток верхушки; 4 – периферические волокна; 5 – субэпикардиальные волокна

Сегодня в кардиологии, наряду с известной классической теорией трехслойного строения миокарда, существует и новая «теория спирального однослойного строения миокарда». F. Torrent-Guasp рассматривает миокард как мышечную полосу, имеющую начало и конец, образованные легочной артерией и аортой. В своих работах автор сравнивает эту полосу с веревкой, имеющей спиралевидный ход волокон. F. Torrent-Guasp обращает внимание на последовательную смену направлений волокон и выделяет три основных направления сердечной мышцы: вертикальное (субэндокардиальное), циркулярное и веерообразное (субэпикардиальное). Аналогичной точки зрения в своих работах придерживается В. Н. Фатенков [52, 55, 56, 187].

По классическим представлениям, контрактильная функция миокарда заключается в его сокращении, приводящем к сужению полости и изгнанию крови из желудочков, и расслаблении, в момент которого происходит расширение и наполнение желудочков. Но, как показали исследования F. Torrent-Guasp, существует четыре движения миокарда: сужение, сокращение, удлинение и расширение. Кроме того, доказано, что сократительная способность миокарда также реализуется за счет вращения ЛЖ. Каждое из этих движений происходит при последовательной активности сегментов полосы миокарда. Изучение «полосы миокарда желудочков» позволило по-новому оценить изменения его формы и функции [53, 55].

Изучение строения сердца показало, что миокард состоит из поперечно-полосатых мышц. При расслаблении поперечно-полосатая мышца не способна сама себя растянуть. У любой такой мышцы должна быть мышца-антагонист, сокращение которой и вызывает растяжение расслабившейся мышцы. В миокарде нет анатомической изоляции мышц. Мышечные слои, образующие стенку желудочков, расположены взаимно перпендикулярно и прочно сцеплены друг с другом. Именно такое расположение определяет функцию этих слоев. Взаимодействие последних приводит к деформации каждого участка стенки желудочков. Эта деформация подчиняется закону сохранения объема упругих тел при деформации [56].

Таким образом, современная интерпретация сердечной деформации позволяет по-новому оценивать сердечную биомеханику.

### **1.3. Клиническое применение метода двухмерного стрейна**

Значительный интерес представляют работы С. Bussadori и соавт. по изучению и оценке деформации миокарда методом XStrain™ у здоровых лиц. Авторы одними из первых применили метод XStrain™ и для оценки сократительной способности миокарда, оценили его воспроизводимость,

получили эталонные значения деформации и скорости деформации миокарда в трех направлениях: продольном, циркулярном и радиальном [62].

В литературе, посвященной оценке деформации миокарда, подчеркивается, что определение миокардиальной скорости, миокардиальной деформации и скорости деформации дает возможность кардиологам на ранней стадии обнаружить ухудшение контрактильной функции миокарда. Измерение показателей деформации у спортсменов дает возможность дифференцировать физиологическую гипертрофию миокарда от бессимптомной гипертрофической кардиомиопатии, которая является основной причиной внезапной коронарной смерти у молодых спортсменов [66, 63, 96, 134, 195]. Определение уровня миокардиальной деформации можно использовать для дифференцирования физиологической кардиальной гипертрофии от гипертрофии при гипертонической болезни [181]. В ряде работ авторы предлагают применять определение деформационных характеристик миокарда для оценки функции правого желудочка при легочной гипертензии, а также при заболеваниях правого желудочка различной этиологии: инфаркт миокарда, аритмогенная дисплазия, кардиомиопатия [63, 120, 175, 180, 205, 213].

Клинически важным является то обстоятельство, что при некоторых заболеваниях нарушения параметров деформации миокарда наблюдаются не только до момента появления клинической симптоматики, но и до появления традиционно используемых функциональных параметров [1]. J. Koyama и соавт. [133] регистрировали нарушения параметров систолической деформации и ее скорости деформации у больных с бессимптомным течением первичного амилоидоза сердца, когда еще не выявлялись нарушения скоростных показателей движения миокарда в режиме тканевого доплера. Изменение параметров деформации миокарда наблюдали у больных сахарным диабетом 2-го типа [98], при аритмогенной дисплазии правого желудочка [83].

Как показали исследования, определение деформации и скорости деформации миокарда является чувствительным индикатором для субклинических стадий таких заболеваний, как сахарный диабет, системный

склероз, гипертоническая болезнь, кардиомиопатии, ишемическая болезнь сердца, а также для оценки эффективности миокардиальной реваскуляризации и определения прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью [1, 50, 61, 70, 82, 99, 148, 167, 188, 194, 203, 204, 206].

Наблюдения, проведенные при исследовании 137 пациентов с подозреваемой застойной сердечной недостаточностью различной этиологии, показывают, что у больных с систолической и диастолической сердечной недостаточностью продольная деформация тесно связана с уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP) [177].

Показана важная роль методов определения деформации и скорости деформации миокарда для изучения жизнеспособности миокарда [127]. Применимость технологии ДОП для идентификации и определения количества сегментов с миокардиальной ишемией была также доказана экспериментально у свиней с полной окклюзией и у крыс при восстановлении кровотока после ишемии с временной окклюзией той же артерии [65, 73, 104]. В эксперименте на крысах описываемый метод позволял правильно идентифицировать сегменты ЛЖ с дисфункцией, вызванной рубцеванием, которое следует за ИМ [101, 12, 145, 188, 189].

Определение деформации технологией двухмерного стрейна успешно используется в клинике для определения миокардиальной ишемии и оценки размера инфаркта миокарда [121, 164]. Показано, что значения деформации и скорости деформации были очень чувствительными и специфичными для диагноза ИМ [161, 101, 145]. При обследовании 30 пациентов установлено, что деформационные характеристики 80,3 % инфарктных сегментов и 97,8 % нормальных сегментов были правильно определены методом отслеживания пятен серой шкалы [73]. Отмечена диагностическая значимость измерения деформации и скорости деформации миокарда для выявления региональной миокардиальной дисфункции у больных с ИМ правого желудочка [180].

У больных с инфарктом миокарда скорость деформации изменяется в зависимости от области повреждения, тогда как у здоровых лиц данный

параметр характеризовался однородностью. В эксперименте с индуцированной ишемией миокарда было показано, что уменьшение показателей скорости деформации соответствовало уменьшению систолического утолщения стенок ЛЖ [12].

В литературе описаны случаи изменения показателей деформации и скорости деформации в пробе с добутамином, что является маркером миокардиальной жизнеспособности. М. Kowalski и соавт. оценивали региональную деформацию миокарда при стресс-эхокардиографии с добутамином у больных с ИБС, подтвержденной коронароангиографией (КАГ) (стеноз более 70 % в правой коронарной артерии – ПКА). Исходно регистрировалась гипокинезия в перегородочной и передней областях ЛЖ, но с увеличением дозы добутамина происходило ухудшение контрактильной способности, а при пиковой дозе добутамина зона интереса характеризовалась акинезом. Данные результаты были совместимы со значениями региональной миокардиальной деформации в исследуемых сегментах [92].

Также установлено, что параметры деформации улучшают диагностическую и прогностическую оценку миокардиальной ишемии и постинфарктных рубцов во время ЭхоКГ [74, 128, 164, 194, 204]. Следует отметить, что у пациентов с дисфункцией и хронической ишемией ЛЖ комплексную оценку деформации по продольной оси и короткой оси методом ДОП можно использовать для определения глубины ИМ [101].

Как показали исследования G. Perk и соавт., у больных со стенозом коронарных артерий (КА) существует несоответствие, при сравнении результатов визуальной оценки миокардиального движения в четырехкамерной позиции, с полученным анализом деформации [167]. Главная причина этого явления известна – визуальное исследование движения миокарда полагается главным образом на оценку внутреннего движения миокарда, т.е. на поперечный компонент сокращения, тогда как отображение деформации позволяет провести оценку такого компонента сокращения, как продольное миокардиальное укорочение, которое едва видимо невооруженным глазом [106,

193]. М. Dandel и соавт. опубликовали наблюдения относительно 2 пациентов с кардиомиопатией, в которых впервые миокардиальная функция определялась измерением деформации миокарда методом ДОП [94, 213]. Полученные авторами результаты важны не только для объяснения движения стенки на фоне катехоламинового стресса при кардиомиопатии, но и потому, что они также свидетельствуют о потенциальной возможности анализа миокардиальной деформации для понимания функции миокарда в связи с желудочковой геометрией независимо от характера сердечных заболеваний.

По мнению М. Dandel и соавт., преимущества, обеспеченные анализом миокардиальной деформации, могут помочь в принятии решения относительно больных, которым предстоит хирургическое лечение. Авторы оценивают и рекомендуют метод ДОП как действительно ценный инструмент для оценки пациентов перед и после кардиохирургических операций [1934].

Эхокардиографический метод оценки деформации и скорости деформации миокарда, основанный на технологии ДОП ультразвукового изображения, – многообещающий инструмент для оценки миокардиальной функции. Спектр потенциального клинического применения очень широк благодаря его способности дифференцировать активные и пассивные движения миокардиальных сегментов, оценивать компоненты миокардиальной функции, такие как продольное и циркулярное миокардиальные укорочения, которые обычно не визуализируются. Поэтому многие исследователи рекомендуют этот новый неинвазивный диагностический метод для обычного клинического использования [161, 174, 188, 193].

#### **1.4. Клиническая эффективность аторвастатина в высоких дозах**

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают первое место в структуре смертности и инвалидизации населения развитых стран [60]. По данным 2006 г., заболеваемость ИБС в Российской Федерации составила

6158,8 человека, а смертность от ИБС – в среднем 426,5 человека на 100 тыс. населения [16]. Актуальность этой проблемы с каждым годом увеличивается. По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире от ИБС погибают более 7 млн человек. Распространенность ИБС увеличивается с возрастом и в нашей стране составляет более 50 % среди населения старше 70 лет.

В настоящее время среди всех факторов риска ИБС наиболее существенным по распространению и значимости воздействия на механизмы патогенеза является нарушение липидного обмена. В многочисленных работах подчеркивается, что в 95–97 % случаев причиной ИБС является атеросклероз [14, 29, 42, 135, 136, 142, 144].

Как показало фремингемское исследование [95, 126], лица с уровнем общего холестерина (ОХ) плазмы выше 6,5 ммоль/л имели вдвое более высокую заболеваемость и смертность от ИБС по сравнению с теми, у кого уровень ОХ не превышал 5,2 ммоль/л. Согласно исследованию INTERHEART, основным фактором развития и прогрессирования атеросклероза является повышение в крови липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [29, 39, 141].

Между тем известно, что развитие атеросклероза связано с нарушением липидного обмена и депонированием в субэндотелиальном слое липопротеидов низкой плотности. Таким образом, гиполипидемическая терапия является важнейшим компонентом лечения пациентов с ИБС. Использование статинов наиболее эффективно в отношении стабилизации атеросклеротического процесса [15, 24, 27, 28], способствует снижению воспалительных реакций, нормализации функции эндотелия и увеличивает продолжительность жизни пациентов [11, 14, 20, 25, 126, 131, 173, 202].

Мировой опыт лечения статинами доказал их высокую эффективность, выявил снижение смертности от ИБС и общей смертности, снижение риска ИМ, частоты реваскуляризации, инсультов и заболеваний периферических сосудов [89–91, 130, 147, 146, 157].

В рандомизированных клинических исследованиях показано, что концентрация в плазме крови ОХ, ЛПНП, липопротеидов высокой плотности



(ЛПВП), триглицеридов (ТГ) коррелирует с уровнем смертности от ИБС. При гиперхолестеринемии риск сердечно-сосудистой смерти возрастает в 1,6 раза, а при сочетании дислипидемии с сердечно-сосудистыми заболеваниями может увеличиваться в шесть раз [10]. Рандомизированные плацебоконтролируемые исследования доказали, что снижение ЛПНП на 25–35 % приводит к снижению риска смерти, причем этот эффект не зависит от исходного уровня ОХ и ЛПНП [31–33, 146]. Опубликованы работы, показывающие, что снижение уровня ОХ в плазме крови на 10 % снижает смертность от ИБС на 38 % [34]. Снижение концентрации ЛПНП на 30 % приводит к уменьшению риска ИМ на 33 %, мозгового инсульта (МИ) на 29 %, сердечно-сосудистой смерти на 28 %, общей смертности на 22 % и объема атеромы на 3 % [10, 44, 45, 58, 59].

Проведенные метаанализы показывают, что синтетические статины являются наиболее эффективными препаратами для лечения нарушений липидного обмена [68, 69, 84, 90, 94, 162, 163, 165, 166].

Статины – ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы, в основе механизма действия которых лежит ингибирование ключевого фермента начальных этапов синтеза холестерина. При снижении ферментативной активности ГМГ-КоА-редуктазы для компенсации кратковременного внутриклеточного дефицита ОХ гепатоциты экспрессируют повышенное количество рецепторов ЛПНП, увеличивая захват ЛПНП из плазмы. В результате наблюдается дозозависимое снижение уровня ОХ и ЛПНП. Одновременно из-за изменения соотношения промежуточных форм липопротеидов умеренно снижается уровень ТГ, что в свою очередь способствует незначительному, но достоверному подъему содержания ЛПВП [17–19, 64, 79, 87, 93].

По данным международных исследований, одним из наиболее эффективных препаратов из группы синтетических статинов является аторвастатин (CURVES, VOYAGER, ASTEROID, REVERSAL), который продемонстрировал выраженное снижение атерогенных липидов [10, 44, 48, 49, 54, 89, 153–155, 158].

В исследовании IDEAL сравнивалось влияние аторвастатина 80 мг/сут. и симвастатина 20 мг/сут. на снижение уровня липидов и риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных, перенесших ИМ. Полученные результаты показали, что интенсивное снижение ЛПНП не привело к достоверному уменьшению коронарных событий, но уменьшило риск вторичных конечных точек и нефатального ИМ. В группе аторвастатина побочные эффекты, такие как рабдомиолиз, наблюдались в 6 % случаев, повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) > 3 верхних границ нормы (ВГН) – в 18 %, аспаратаминотрансферазы (АСТ) > 3 ВГН – в 43 %, а миопатия, определенная как повышение креатининфосфокиназы (КФК) > 10 ВГН, отсутствовала [36, 38, 49, 103, 110, 113].

Как показало исследование CURVES, у больных с гиперхолестеринемией (ГХС) любая суточная доза аторвастатина (10–80 мг) вызывала более выраженное (38–54 %) снижение уровня ЛПНП, чем эквивалентные дозы других статинов [75, 76, 89]. Эффект аторвастатина проявлялся в течение первых двух недель приема (на 80 % от максимально возможного) и возрастал по мере увеличения дозы препарата. При использовании аторвастатина у больных ИБС (89 %) быстрее достигались целевые (<2,6 ммоль/л) значения ЛПНП по сравнению с другими статинами – симвастатином, правастатином, флувастатином [93, 94, 107, 108, 110–112]. Аторвастатин в дозе 40 мг имел превосходство по влиянию на ТГ, уровень которых снижался на 32 %, в сравнении с 15 % на фоне симвастатина, 10 % – правастатина, 2 % – ловастатина и 13 % – флувастатина [11, 81, 84, 85, 92, 103, 123].

В исследовании TNT было показано, что аторвастатин 80 мг/сут. на 22 % эффективнее снижает риск смерти от ИБС и нефатального ИМ по сравнению с дозой 10 мг/сут. У больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений признано целесообразным использование максимальной дозы аторвастатина [114, 115]. Безопасность и эффективность лечения высокими дозами аторвастатина были доказаны в исследованиях MIRACL ( $n = 3086$  больных) и PROVE-IT ( $n = 4162$  больных) [90, 124, 125].

Исследования аторвастатина показали, что длительный прием позволяет замедлять развитие и уменьшать размер уже существующей атеросклеротической бляшки (АБ) [27, 33, 49, 178]. Влияние аторвастатина на регресс атеросклероза в коронарных артериях оценивали в рандомизированном исследовании REVERSAL с использованием внутрисосудистого ультразвука высокого разрешения. На фоне аторвастатина 80 мг/сут. атеросклероз не прогрессировал, тогда как на фоне правастатина отмечалась негативная динамика. При приеме аторвастатина площадь АБ уменьшилась на 5,6 мм<sup>2</sup>, площадь просвета КА увеличилась на 2,1 мм<sup>2</sup> [33, 155, 179].

В исследовании ESTABLISH у пациентов с ОКС аторвастатин 20 мг/сут. через 6 месяцев лечения показал достоверное уменьшение объема АБ на 13,1 % [27, 97, 158].

В исследовании AVERT агрессивная терапия аторвастатином доказала свою обоснованность, безопасность и высокую эффективность у 341 пациента с клиническими проявлениями ИБС и гиперлипидемией. У всех больных при КАГ были выявлены стенозы как минимум одной КА более 50 %. Лечение аторвастатином в дозе 80 мг/сут. продолжалось в течение 18 месяцев. В параллельной группе больным ИБС была выполнена ангиопластика и назначена стандартная схема лечения. Через 6 месяцев после начала исследования было отмечено расхождение кривой кумулятивной встречаемости первичных ишемических событий, а в результате 18-месячного лечения аторвастатином уровень ЛПНП снизился на 46 %, при этом на 36 % снизилась общая частота эпизодов коронарной недостаточности [49]. Потребность в повторной реваскуляризации к концу исследования была зарегистрирована у 13 % пациентов, принимавших аторвастатин, и у 21 % больных, получавших после ангиопластики обычную терапию.

Таким образом, впервые было продемонстрировано, что эффективность лечения больных стабильной ИБС путем интенсивного снижения уровня ЛПНП не уступает по прогнозу ангиопластике [28, 159]. Кроме того, лечение высокими дозами аторвастатина обеспечивает значительные клинические

преимущества и может служить альтернативой ангиопластике КА. Позднее отсутствие значимого преимущества при дополнительном проведении коронарной ангиопластики было показано в исследовании COURAGE [86, 159].

Согласно метаанализу ( $n = 27548$ ), проведенному Cannon и соавт., применение высоких доз статинов обладает преимуществом перед стандартными дозами в профилактике в основном нефатальных сердечно-сосудистых событий [30, 41, 183–186, 201, 202, 207].

При учете результатов проведенных РКИ длительное лечение аторвастатином безопасно и позволяет достигнуть стойкого снижения ОХ, ЛПНП и ТГ, увеличить ЛПВП, значительно замедлить, а в ряде случаев остановить, прогрессирование атеросклеротического процесса. Но следует учитывать, что вышеописанные эффекты достигались при приеме высокой дозы аторвастатина [41, 42, 49, 86, 87, 129, 131].

Согласно литературным данным, положительные эффекты статинов связаны не только с подавлением биосинтеза холестерина в гепатоцитах, что приводит к снижению ЛПНП и ТГ, но и с наличием многочисленных дополнительных – плеiotропных эффектов. Плеiotропные свойства статинов разнообразны и клинически значимы. К настоящему времени выявлено более двух десятков плеiotропных свойств статинов, ведущими из которых [20–22, 31–34, 185] являются:

- улучшение нарушенной эндотелиальной функции;
- подавление синтеза медиаторов воспаления;
- предупреждение окислительной модификации ХС ЛПНП;
- стабилизация и обратное развитие атеросклеротической бляшки;
- антитромбогенное действие;
- антиаритмическое действие;
- стимуляция ангиогенеза в ишемизированных участках;
- антиангинальный и цитопротекторные эффекты;
- иммуномодуляторное действие.

Несомненно, плейотропное действие статинов требует более глубокого изучения, так как влияние на эндотелиальную дисфункцию, «стабилизация» и обратное развитие атеросклеротической бляшки, стимуляция ангиогенеза в ишемизированных участках миокарда, цитопротекторное действие представляют особый интерес в терапии больных ИБС с доказанным внутрикоронарным атеросклерозом. Вместе с тем остается открытым вопрос – могут ли современные статины влиять на сократительную функцию миокарда? На наш взгляд, одна из точек приложения уникальных плейотропных эффектов статинов – гибернация миокарда. Мы полагаем, что агрессивная терапия аторвастатином за счет основных и плейотропных эффектов: стабилизации и регресса атеросклеротической бляшки, неоангиогенеза, восстановления эндотелиальной функции – приведет к улучшению перфузии миокарда и, как следствие, к его сократимости. Восстановление локальной сократительной функции неизбежно улучшит глобальную сократимость миокарда. Данная гипотеза имеет особую ценность у больных ИБС, перенесших ИМ, так как позволит точно определить адекватную стратегию и тактику лечения.

В 1982–1984 гг. E. Braunwald и R. Kloner [161] в эксперименте на собаках сделали вывод о дисфункции реперфузированного миокарда. В 1985 г. S. Rahimtoola [169] в экспериментах с длительным снижением кровотока в одной из коронарных артерий отметил, что сократительность соответствующего участка миокарда либо резко снижалась, либо вообще отсутствовала, но миокард не погибал, его сократимость могла быть восстановлена при обеспечении должного кровотока. В исследованиях было показано, что трансмуральный кровоток в ишемической зоне может быть очень близок к нормальному, однако коронарный резерв может практически отсутствовать [204]. Сократительная дисфункция при хронической ишемии более выражена, чем снижение кровотока, из чего явствует адаптивный характер феномена. Механизмы «гибернации» мало изучены [199, 102]. Ее особенностью является способность миокарда реагировать усилением сократимости под влиянием инотропной стимуляции, т.е. кардиомиоциты

потенциально способны выполнять свою обычную функцию, но не делают этого из-за наличия факторов ограничивающих контрактильность [88, 96, 169].

Как известно, гибернирующий миокард – это нарушение локальной сократимости и функции левого желудочка, которое обусловлено длительным снижением коронарного кровотока и частично или полностью исчезает после восстановления коронарного кровообращения или снижения потребности миокарда в кислороде. По данным экспериментов, кратковременная ишемия с последующей реперфузией приводила к повреждению кальциевых насосов и ионных каналов саркоплазматического ретикулума, что приводило к накоплению кальция и последующей сократительной дисфункции.

В исследованиях показано, что у больных ИБС гибернация кардиомиоцитов развивается при степени стеноза более 80 % [77, 212]. Важно отметить, что гибернирующий миокард характеризуется обратимой контрактильной дисфункцией вследствие сохраненного инотропного резерва. Нормальное сокращение зависит от гомеостаза и транспорта кальция через мембраны митохондрий и саркоплазматического ретикулума в течение каждого сердечного цикла. Таким образом, улучшение эндотелиальной функции, стабилизация атеросклеротической бляшки, улучшение перфузии миокарда должны привести к восстановлению метаболических процессов в кардиомиоцитах и усилению сократимости [37, 47, 138, 167, 181]. Данная проблема представляет большой научный интерес и требует дальнейшего изучения. Так как в литературе отсутствует информация о влиянии статинов на гибернирующий миокард. Это и является предметом настоящего исследования.

Очевидный интерес для клинической практики представляет детальная оценка показателей сократимости миокарда ЛЖ. Важным обстоятельством выступает объективность полученных данных. Используемый в настоящей работе метод XStrain<sup>TM</sup> позволяет преодолеть проблему субъективной оценки контрактильной функции миокарда посредством получения количественных данных по всем видам деформации и их скорости между отдельными сегментами на каждом из уровней ЛЖ [160, 174, 178, 210]. Благодаря такой

способности метода возможно более четко провести «объективную границу» между здоровым, гибернирующим миокардом и зоной рубца, что не представлялось возможным до настоящего времени. Преимущества метода двухмерного стрейна способствуют его применению для определения механизмов влияния лекарственных препаратов на деформационные характеристики миокарда.

## Глава 2

# МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика больных

Перспективное, открытое, сравнительное исследование проводилось на кафедре терапии Медицинского института Пензенского государственного университета на базе Пензенской областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко.

В исследование было включено 105 человек, в том числе 45 пациентов отобраны в результате скрининга различных вариантов течения ИБС в сочетании с гипертонической болезнью 2–3 стадии и дислипидемией, а также 60 человек – практически здоровые лица. Диагноз ИБС ставился на основании анамнеза, клинических проявлений заболевания, наличия признаков коронарной недостаточности по результатам теста с физической нагрузкой и/или наличия 50 % стеноза как минимум в одной из крупных коронарных артерий, по результатам коронароангиографии; у части больных – на основании перенесенного в прошлом ИМ, доказанного повышением кардиоспецифических ферментов, и/или наличия рубцовых изменений на ЭКГ. Также необходимым условием для включения пациентов в группу исследования являлось отсутствие хронической сердечной недостаточности (ХСН) 3–4 ФК, умеренной и выраженной систолической дисфункции и выраженной гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ).

Наличие дислипидемии устанавливалось в соответствии с Национальными рекомендациями [14], согласно которым для профилактики атеросклероза и его осложнений концентрация общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови не должна превышать 5,0 ммоль/л, триглицеридов – 1,7 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности – 3,0 ммоль/л, а уровень липопротеидов высокой плотности должен быть в пределах 1,0–1,89 ммоль/л. В настоящее время у лиц с доказанной ИБС, а также с другими сердечно-



сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сахарным диабетом целевые уровни липидов значительно изменились и составляют для ОХС  $< 4,5$  ммоль/л, ЛПНП  $< 2,5$  ммоль/л.

Помимо указанных, использовали следующие критерии включения для больных с ИБС: подписанное информированное согласие, в том числе на проведение диагностической КАГ, возраст от 25 до 75 лет, отсутствие противопоказаний к приему статинов, умственная и физическая способность к участию в исследовании.

Критериями исключения для больных ИБС являлись: симптоматическая гипертония, диастолическое артериальное давление (АД)  $> 110$  мм рт. ст. и/или систолическое АД  $> 180$  мм рт. ст., любые тяжелые сопутствующие заболевания, перенесенный инсульт или инфаркт в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию, нестабильная стенокардия, наличие в анамнезе кардиохирургической реваскуляризации, беременность и лактация, наличие хронической сердечной недостаточности 3–4 ФК, предшествующая агрессивная терапия статинами, склонность к ангионевротическим отекам, сахарный диабет 1, 2-го типа, печеночная недостаточность или превышение уровня АЛТ, АСТ, нарушение ритма и проводимости, врожденные и приобретенные пороки сердца, злоупотребление алкоголем и употребление наркотиков, непереносимость исследуемого препарата, плохая визуализация эхограммы, участие в других клинических исследованиях в течение предшествующих двух месяцев.

Образец первичной документации и протокол исследования получили одобрение Локального этического комитета Пензенского государственного университета.

Все пациенты, страдавшие ИБС, были разделены на три группы (рисунок 2). Группа 1 включала 15 больных со стабильной стенокардией 1–3 ФК, без острого ИМ в анамнезе. Пациентам данной группы в дополнение к предыдущей стандартной терапии ИБС проводилась агрессивная терапия аторвастатином ТЭВА 80 мг/сут. в сочетании с модификацией образа жизни.

Группа 2 состояла из 15 больных с постинфарктным кардиосклерозом и стенокардией напряжения 1–3 ФК, имевших в анамнезе перенесенный Q-ИМ давностью более одного года, с преимущественной локализацией инфаркта в задних и нижних сегментах на базальном и среднем уровнях ЛЖ. Пациентам данной группы также был назначен аторвастатин ТЭВА 80 мг/сут. в дополнение к стандартной терапии.

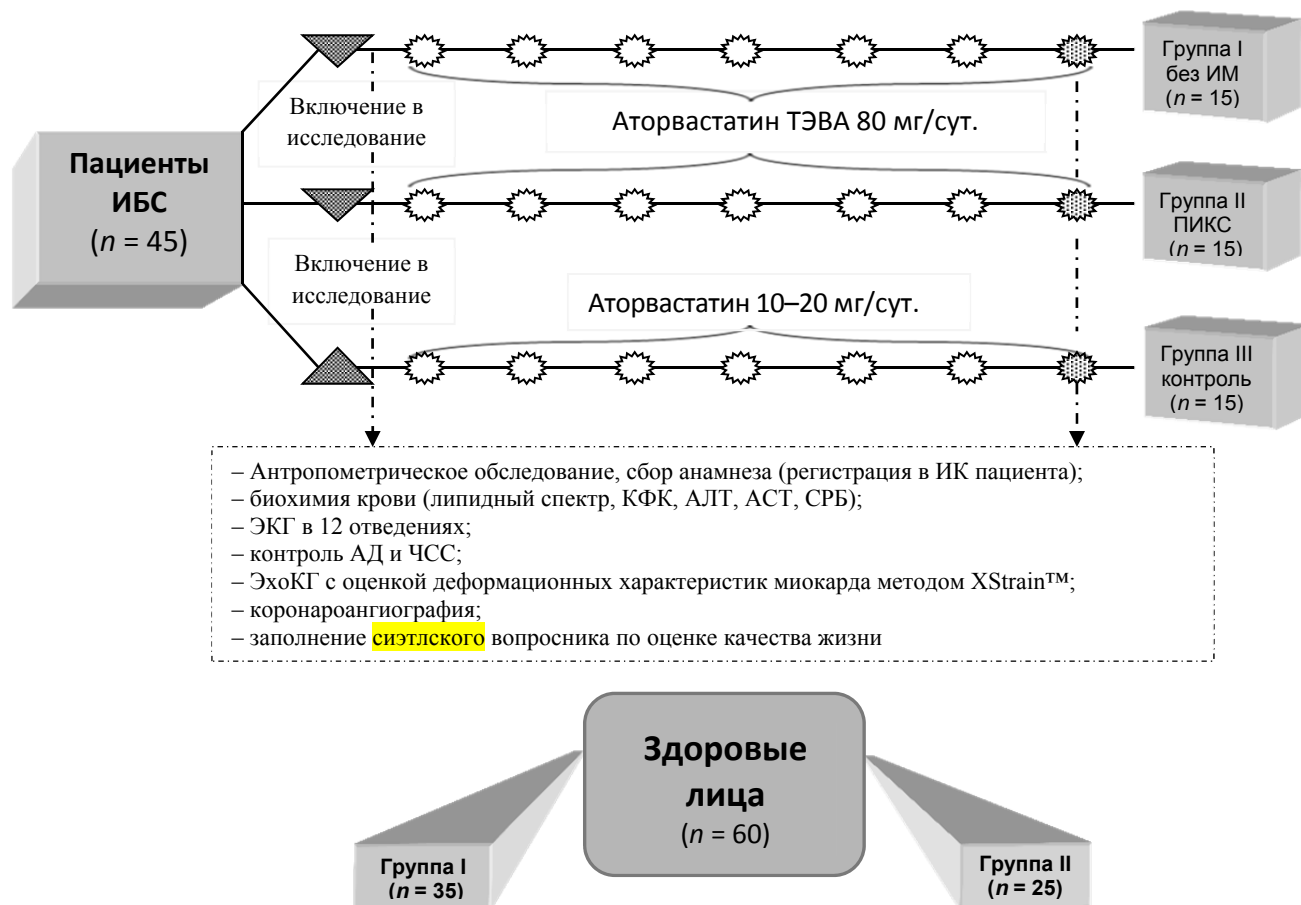


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Для формирования однородной когорты было принято решение включить в исследование пациентов, перенесших задне-диафрагмальный и задне-базальный ИМ.

В группу 3 (группа контроля) вошли 11 пациентов, перенесших в прошлом Q-ИМ, 4 больных с неосложненной ИБС в сочетании с дислипидемией, которым к стандартному лечению при ИБС была рекомендована терапия статинами (аторвастатином) в терапевтической дозе 10–20 мг/сут.

Важно отметить, что с больными всех трех групп проводились неоднократные индивидуальные беседы о достоинствах статинотерапии. Беседы, носившие разъяснительный характер, включали детальное обсуждение очевидной пользы регулярного, постоянного приема аторвастатина для предотвращения осложнений ИБС.

Однако дизайн исследования предусматривал существенные различия между тактикой лечения больных первых двух групп и третьей группой. Во-первых, 30 больных групп 1 и 2 получали в течение 6 месяцев аторвастатин ТЭВА в исследовательском центре, тогда как пациенты группы 3 приобретали препарат самостоятельно. Во-вторых, больные первых двух групп принимали аторвастатин в максимальной дозе – 80 мг/сут., в группе 3 – 10–20 мг/сут. В соответствующих главах будут представлены результаты лечения, включающие оценку приверженности к данному препарату.

Для оценки структурно-функционального состояния сердца всем пациентам в рамках настоящего исследования выполнялась ЭхоКГ. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Как следует из представленных данных, группы были сопоставимы между собой по возрасту, антропометрическим показателям, уровням ЧСС, АД, липидному спектру. В исследовании преобладали лица мужского пола, что связано с гендерной особенностью распространения заболевания. Значения ИМТ в группах соответствовали критериям наличия лишнего веса. Все пациенты до включения в исследование принимали стандартную терапию при ИБС в среднетерапевтических дозах: 66,6 % – иАПФ (эналаприл, фозиноприл, периндоприл, лизиноприл, зофеноприл), 2,22 % – АРА (лозартан, вальсартан), 66 % –  $\beta$ -блокаторы (бисопролол, карведилол, метапролол, атенолол), 44 % – нитраты, 71,1 % – аспирин, 6,6 % – антагонисты кальция (амлодипин), 6,6 % – диуретики (индапамид), 55,5 % – статины (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) в неэффективных дозах, о чем свидетельствуют показатели липидного спектра (см. таблицу 1). На этапе включения в исследование всем

пациентам была проведена коррекция терапии: назначены дезагреганты, статины,  $\beta$ -блокаторы, и-АПФ, при необходимости снижения АД к лечению добавлялись антагонисты кальция и диуретические препараты, по требованию – нитраты короткого действия.

Таблица 1 – Характеристика пациентов по возрасту, полу и ряду других показателей

Показатель	Группа 1 (n = 15)	Группа 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 15)	P
Средний возраст, лет	53,6 ± 5,76	57,7 ± 10,34	54 ± 6,4	нд
Мужчины, n, %	12 (80)	15 (100)	11 (73,3)	<0,05
Женщины, n, %	3 (20)	–	4 (26,6)	<0,05
Масса тела, кг	83 (70; 88)	78 (72; 87)	77 (69; 83)	нд
Рост, см	172,4 ± 8,9	172 ± 6,6	169,6 ± 6,5	нд
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,34 ± 4,27	27,95 ± 3,01	27,41 ± 3,03	нд
Давность ИМ, лет	–	3,26 ± 2,9	3,35 ± 1,43	Нд
Курение (бывший курильщик), n, %	5; 33,3	8; 53,3	4; 40	нд (1–2, 1–3), <0,05 (2–3)
Семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет), %	66,6	73,3	66,6	нд
САД, мм рт. ст.	133,2 ± 11,6	128,9 ± 9,6	130,4 ± 7,4	нд
ДАД, мм рт. ст.	83,6 ± 7,2	79,6 ± 6,8	82,5 ± 5,3	нд
ЧСС, уд./мин	69,7 ± 8,2	66,7 ± 5,7	68,5 ± 6,2	нд
ОХС, ммоль/л	5,86 ± 1,36	5,81 ± 1,60	5,76 ± 1,41	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,04 ± 1,07	3,87 ± 1,07	4,01 ± 1,25	нд
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,14	1,12	1,05	нд
ТГ, ммоль/л	1,43 (1,05; 1,69)	1,80 (1,2; 2,15)	1,97 (1,4; 2,31)	нд
КА	4,14	4,18	4,48	нд

**Примечание.** Данные представлены в виде  $M \pm SD$  при нормальном распределении и в виде  $Me$  (медиана)  $Q25\%$  и  $Q75\%$  – при асимметричном;  $p$  – достоверность различий; нд – различия недостоверны.

Здоровые лица также были разделены на две группы по возрасту: группа 1 включала 35 человек в возрасте от 19 до 30 лет ( $24,6 \pm 3,1$  года), со средней ЧСС  $71,6 \pm 5,2$  уд./мин, САД  $119,2 \pm 6$  мм рт. ст., ДАД  $78,1 \pm 4$  мм рт. ст.; группа 2 – 25 человек в возрасте от 30 до 58 лет ( $43,2 \pm 9,1$  года), со средней ЧСС  $65,6 \pm 10,2$  уд./мин, САД  $125,4 \pm 8$  мм рт. ст., ДАД  $81,2 \pm 5$  мм рт. ст.

Для здоровых лиц критериями исключения являлись: артериальная гипертензия, любая форма ИБС, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения ритма и проводимости сердца, хронические болезни органов дыхания, сахарный диабет, травмы грудной клетки, плохая визуализация эхограммы.

Полученные в ходе исследования данные заносили в индивидуальную регистрационную карту пациента.

Включение пациентов в исследование осуществлялось после проведения полного клинического обследования, включавшего госпитализацию в специализированный кардиологический стационар, коррекцию ранее назначенной терапии согласно национальным рекомендациям (ВНОК, 2009), проведение необходимого лабораторного и инструментального обследований, а также диагностической коронароангиографии. Всем пациентам после включения в исследование были даны рекомендации по модификации образа жизни. Контроль нежелательных явлений, лабораторный контроль липидного спектра, цитолитических показателей печени, эффективности сопутствующей терапии проводились на каждом из шести визитов. После окончания исследования всем пациентам проводилось контрольное клиническое обследование.

Всем пациентам выполнялось антропометрическое обследование, биохимический анализ крови, регистрация ЭКГ, офисное измерение артериального давления, ультразвуковое исследование сердца с оценкой деформации и скорости деформации миокарда методом XStrain™, диагностическая коронароангиография, а также проводился анализ амбулаторных карт.

## 2.2. Методы исследования

При предварительной беседе выясняли жалобы, анамнез основного заболевания, проводимую лекарственную терапию, сопутствующую патологию. На визите включения и после завершения исследования пациенты самостоятельно заполняли сиэтлский вопросник по оценке качества жизни больных стенокардией [51, 100, 120].

Исследование осуществляли сертифицированными приборами. Рост пациентов определяли с помощью ростомера с точностью до 0,5 см, массу тела – до 0,5 кг. Взвешивание производили натощак, без обуви и в легкой одежде. Индекс массы тела (ИМТ) – индекс Кетле рассчитывали по формуле

$$\text{Масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}.$$

Определение уровня биохимических маркеров проводили с помощью анализатора OLYMPUS AU 400 (OLYMPUS CORPORATION, Япония).

С целью оценки эффективности и безопасности применяемых статинов оценивали уровни С-реактивного белка (СРБ), печеночных ферментов аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле

$$\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}.$$

Как известно, важнейшей целью терапии статинами у пациентов с ИБС является коррекция дислипидемии. В исследованиях ФАРВАТЕР, TNT, NASDAC, ASCOT-LLA и CARDS [41, 64, 69, 79, 137, 163] лечение аторвастатином 10 мг/сут. способствовало не только снижению ОХС и ХС ЛПНП, но и показало эффективность в отношении первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и СД 2-го типа. Однако в том же исследовании TNT отмечалось, что агрессивная статинотерапия дополнительно уменьшала риск основных сердечно-сосудистых осложнений на 22 %. Убедительные результаты агрессивной терапии аторвастатином

продемонстрированы в исследованиях ASAP, АТЛАНТИКА, PROVE IT, которые показали, что применение аторвастатина 80 мг/сут. способствует интенсивному регрессу концентраций атерогенных липидов, СРБ, а также уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений. Агрессивная терапия аторвастатином 80 мг/сут., как было показано в исследовании MIRACL, назначенная в первые 24–96 ч после начала ОКС, существенно снижала смертность и количество нефатальных ишемических событий. В первом исследовании с использованием внутрисосудистого ультразвука (REVERSAL) показана возможность замедления КА у пациентов с ИБС в течение 18 месяцев при агрессивной гиполипидемической терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут. Наиболее впечатляющими являются результаты исследований AVERT и COURAGE, продемонстрировавшие, что длительная и интенсивная гиполипидемическая терапия аторвастатином в максимальной дозе не только не уступает, но и превосходит по своим конечным результатам ангиопластику коронарных артерий [140, 159, 162, 163, 178, 185].

Офисное АД измеряли аускультативным способом по методу Н. С. Короткова сфигмомонометром HealthCare.

Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали на трехканальном электрокардиографе Cardiofax ECG-9620 (NIHON KONDEN, Япония) в 12 стандартных отведениях.

Эхокардиографическое исследование выполнялось на ультразвуковом сканере экспертного класса MyLab 90 (Esaote, Италия) с синхронизированной ЭКГ от конечностей. ЭхоКГ проводилось в положении лежа на левом боку из парастеральной позиции по длинной оси, по короткой оси на уровне аортального клапана (АК), митрального клапана (МК), папиллярных мышц, верхушечных сегментов, апикальной четырех-, пяти-, двухкамерной, субкостальной и супрастеральной позиций при использовании мультисекторного датчика 1–4 мГц. В В-режиме сканирования оценивали следующие морфологические параметры ЛЖ: конечный диастолический и систолический размеры и объемы (КДР, КСР, КДО, КСО), толщину

межжелудочковой перегородки (МЖП) и толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) в диастолу. Определение фракции выброса проводили по методу дисков (модифицированная формула Симпсона) [40].

Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux (1982) [40]. Для оценки ремоделирования и гипертрофии миокарда ЛЖ рассчитывался индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и относительная толщина стенки (ОТС). ИММЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ). ППТ рассчитывается в автоматическом режиме по формулам, предустановленным в кардиопакет ультразвукового сканера.

ИММЛЖ, превышающий  $125 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $110 \text{ г/м}^2$  у женщин, расценивали как гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) [40].

Согласно рекомендациям Европейской и Американской ассоциаций эхокардиографии (2006), для оценки геометрической модели ЛЖ и определения типа ГЛЖ рассчитывалась ОТС по формуле

$$\text{Толщина ЗСЛЖ} + \text{толщина ЗСЛЖ (в диастолу)} / \text{КДР ЛЖ.}$$

За норму принимался показатель 0,42.

Нормальная геометрия ЛЖ характеризуется ИММЛЖ не выше  $125 \text{ г/м}^2$  для мужчин,  $110 \text{ г/м}^2$  – для женщин и ОТС – менее 0,42. В случае, если ИММЛЖ и ОТС превышали нормальные значения, такое состояние определялось как концентрическая ГЛЖ; ИММЛЖ выше нормы и ОТС менее 0,42 расценивались как признак эксцентрической ГЛЖ; нормальный показатель ИММЛЖ и ОТС более 0,42 характеризовали ремоделирование миокарда ЛЖ по концентрическому типу [40].

Для определения диастолической функции ЛЖ оценивали трансмитральный кровоток в режиме импульсно-волнового доплера. Из апикальной позиции получали четырехкамерное изображение сердца, располагали контрольный объем в полости ЛЖ на уровне концов створок МК и в области атриовентрикулярного кольца. Измеряли время



изоволюметрического расслабления (ВИР) и время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (ДТЕ), максимальную скорость потока в фазу раннего наполнения ( $V_e$ , м/с), максимальную скорость потока в фазу активного наполнения ( $V_a$ , м/с), рассчитывали отношение  $V_e/V_a$  на протяжении пяти кардиоциклов. Выделяли нормальную диастолическую функцию, диастолическую дисфункцию ЛЖ по 1-му типу (по типу аномальной релаксации), диастолическую дисфункцию по псевдонормальному типу и диастолическую дисфункцию по 2-му типу (рестриктивному типу) [408].

С целью оценки деформационных характеристик миокарда регистрировали видеоклипы динамической работы сердца по короткой оси на уровне митрального клапана и папиллярных мышц; из апикальной позиции – 5-, 4- и 2-камерные изображения. Компьютерный анализ основывался на обработке цифрового сигнала динамического изображения сердца с частотой кадров в диапазоне 40...64 кадров/с с использованием программного обеспечения XStrain™ (Esaote, Италия), которое дает возможность оценивать миокардиальную скорость, а также продольную, циркулярную эндокардиальную и радиальную деформации и скорость деформации миокарда.

Региональная деформация (strain) представляет собой безразмерную величину изменения длины сегмента, выраженную в процентах по отношению к его начальной форме. Для одномерных объектов деформация может быть представлена удлинением или укорочением. Относительное изменение длины сегмента и будет являться деформацией, что выражается формулой [102]

$$S = \frac{l - l_0}{l_0} = \frac{\Delta l}{l_0}$$

где  $l$  – мгновенное значение длины;  $l_0$  – первоначальное значение длины;  $\Delta l$  – изменение длины.

В соответствии с анатомическим строением слоев миокарда различают следующие виды деформации: продольную, циркулярную и радиальную. Продольная и циркулярная деформации представляют собой систолическое

укорочение соответствующих миокардиальных волокон и имеют отрицательные значения, а радиальная – систолическое утолщение периферических волокон и характеризуется положительными величинами [102].

Скорость деформации (strain rate) – это скорость, с которой происходит деформация в единицу времени ( $s^{-1}$ ) [102]:

$$SR = \frac{v_a - v_b}{d}$$

где  $V_a$  и  $V_b$  – мгновенные значения скорости движения миокарда в точках  $a$  и  $b$ ; расстояние  $d$  определяет взаимную удаленность двух точек измерения скорости в определенный момент.

Собственно скорость деформации, так же как и определение деформации, дает возможность оценить степень локальной деформации миокарда [102, 151].

Для каждого пациента выбирали стартовое изображение в конце диастолы с хорошей визуализацией внутрисердечной границы. Эндокардиальную и эпикардиальную границы трассировали в виде последовательности точек полуавтоматическим режимом с визуальной коррекцией врачом-оператором. Оценивались показатели деформационных характеристик миокарда в шести сегментах для каждой позиции. В апикальной 5-, 4- и 2-камерной позициях были расставлены в общей сложности 13 равноудаленных точек, а также 13 точек – по границе эпикарда, чтобы получить разделение на шесть сегментов для каждой позиции. Для апикальных позиций оценивались точки, начиная от фиброзного кольца МК и далее по границе эндокарда до ФК противоположной стенки ЛЖ. По короткой оси на уровне митрального клапана точки были расставлены начиная от задне-медиальной комиссуры митрального клапана, а на уровне папиллярных мышц стартовая точка была в задне-среднем положении папиллярной мышцы; аналогично последовательно трассирована граница эндокарда и эпикарда.

Для каждой точки автоматически вычислялась скорость, показанная в виде векторов, добавленных на двухмерное изображение (рисунок 3). Значения деформации и скорости деформации миокарда регистрировались в графическом и цифровом форматах.

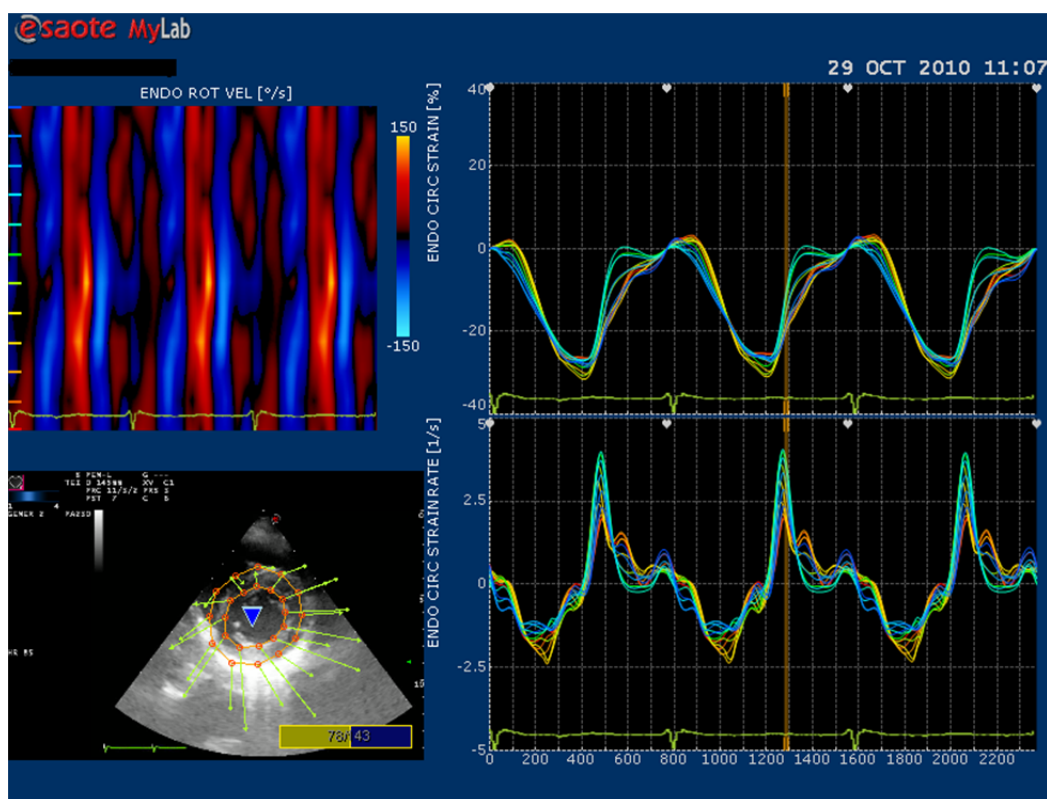


Рисунок 3 – Парастернальная позиция на уровне митрального клапана.

Трассирование эндокардиальной и эпикардиальной границы. Графики эндокардиальной циркулярной деформации и скорости деформации миокарда

С целью подтверждения диагноза ИБС и оценки степени стенозирования коронарных артерий всем больным выполнялась диагностическая коронароангиография на сертифицированном аппарате Avinova GE 2006 с последующим визуальным и автоматизированным сравнительным анализом повторных исследований на оборудовании компании GE Advantage Workstation Volumeshare 2 (GE Company). В условиях рентгеноперационной больным проводилась пункция бедренной артерии под местной анестезией. В артерию вводился интродьюсер, далее специально сформированный катетер заводился в

просвет артерии, в которую селективно вводился болюс контрастного вещества. Сначала катетеризировалась левая, а затем правая КА. Во время введения контрастного вещества выполнялась рентгенография со скоростью 25–50 кадров/с. Производилась фиксация изображения стандартных проекций КА в аналоговом режиме с последующей записью результатов в цифровом формате на диск CD-R/RW. Гемодинамически значимыми считались стенозы, если по площади поперечного сечения они составляли 50 % и более – для ствола ЛКА; 75 % и более – для других КА.

Паспортные данные, а также все определяемые показатели формировали в виде базы данных с использованием программ Microsoft Office. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета Statistica 6 (StatSoft Inc., USA). При нормальном распределении значения представляли в виде средней величины и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), для анализа применяли параметрический критерий *t* Стьюдента. В случае, если распределение имело асимметричный характер, значения представляли медианой ( $Me$ ) и межквартильным интервалом в виде 25-й и 75-й перцентилей, а для проверки нулевой гипотезы использовали непараметрический ранговый критерий Вилкоксона для связанных выборок и критерий Манна – Уитни, ANNOVA – для несвязанных выборок. Для категориальных переменных данные представляли как долю (процентное отношение). Воспроизводимость результатов двукратного исследования оценивалась методом вычисления абсолютной разности между соответствующими повторными измерениями как процент от их среднего значения.

Статистическую достоверность данных оценивали по таблицам критических значений. Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$  [13].

### Глава 3

## ПОКАЗАТЕЛИ ДЕФОРМАЦИИ И СКОРОСТИ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Осуществление нормальной деятельности сердца происходит вследствие наличия ряда функций – автоматизма, возбудимости, проводимости, сократимости и тоничности. Все известные свойства сердца тесно переплетены между собой, и разделение их в известной степени условно. Сократительная способность миокарда реализуется благодаря взаимодействию функций автоматизма, возбудимости и проводимости, в результате чего происходит последовательное сокращение всех отделов миокарда в период изгнания крови из сердца.

В клинической практике сократительная способность миокарда изучается по показателям УО, скорости укорочения циркулярных волокон миокарда, скорости изгнания крови [1, 23].

Усовершенствования двумерной эхокардиографии позволили регистрировать цифровые изображения динамической работы сердца, расставлять акустические маркеры и прослеживать их от кадра к кадру. Метод известен как двухмерное отслеживание пятен и представляет собой новую технологию, основанную на анализе движения ультразвуковой картины миокарда В-модального изображения серой шкалы [2, 3, 6, 195].

В соответствии с дизайном исследования для оценки нормальных значений продольной, циркулярной и радиальной деформаций, а также скорости деформации миокарда методом XStrain™ были отобраны 60 практически здоровых добровольцев.

### 3.1. Воспроизводимость метода XStrain™

При внедрении новой методики большое значение уделяют воспроизводимости получаемых результатов, так как наличие этого условия

является необходимым при использовании метода для выявления патологий и оценки внешних вмешательств.

В настоящем исследовании с целью оценки воспроизводимости метода XStrain™ у 15 случайно отобранных лиц выполняли первичное, а затем повторное ЭхоКГ-исследование с определением показателей, характеризующих деформационные характеристики миокарда. Оценка проводилась одним наблюдателем и между двумя квалифицированными специалистами. Для этого определялись показатели продольной, циркулярной и радиальной деформаций, а также скорости деформации миокарда у 15 субъектов для всех 16 сегментов левого желудочка, 2-кратно с интервалом в 30 дней, в одинаковых условиях, на одном ультразвуковом сканере.

Для оценки воспроизводимости при парном наблюдении одним специалистом и между двумя специалистами применялся метод Бленда и Альтмана с расчетом коэффициента вариабельности [13].

При оценке деформационных характеристик миокарда методом XStrain™ между двумя исследователями, коэффициент вариабельности для циркулярной, продольной и радиальной деформации составил 5,4; 7,6 и 6,4 % соответственно. При парном наблюдении одним специалистом – 2,7; 3,3 и 4,6% соответственно. Коэффициент вариабельности для скорости продольной, циркулярной и радиальной деформаций между двумя специалистами составил 6,6; 7,2 и 7,4 %, а при повторном наблюдении одним специалистом – 3,6; 4,9 и 5,5 % соответственно.

Низкая разность абсолютных значений, определяемая по методу Bland и Altman, свидетельствует об отсутствии систематического расхождения между двумя измерениями. Хорошую согласованность результатов подтверждает небольшое по сравнению с самими значениями стандартное отклонение разности, выявленное во всех случаях, что свидетельствовало о высокой точности и воспроизводимости, данных получаемых методом XStrain™.

Таким образом, новый метод XStrain™, позволяющий быстро и полно оценивать контрактильную способность миокарда ЛЖ, достаточно

точен, объективен и может эффективно применяться в кардиологической практике.

Следует подчеркнуть, что высокая воспроизводимость показателей деформации и скорости деформации миокарда, а также исключительная клиническая ценность метода XStrain™ отмечаются в ряде публикаций [102, 150, 194].

### 3.2. Оценка глобальной деформации и скорости деформации миокарда у здоровых людей

Глобальная деформация (рисунок 4) и скорость глобальной деформации миокарда для продольной, циркулярной и радиальной составляют соответственно  $20,7 \pm 4,2 \%$  и  $1,34 \pm 0,41 \text{ с}^{-1}$ ;  $24,6 \pm 5,51 \%$  и  $1,58 \pm 0,46 \text{ с}^{-1}$ ;  $33,44 \pm 3,36 \%$  и  $2,09 \pm 0,39 \text{ с}^{-1}$ .

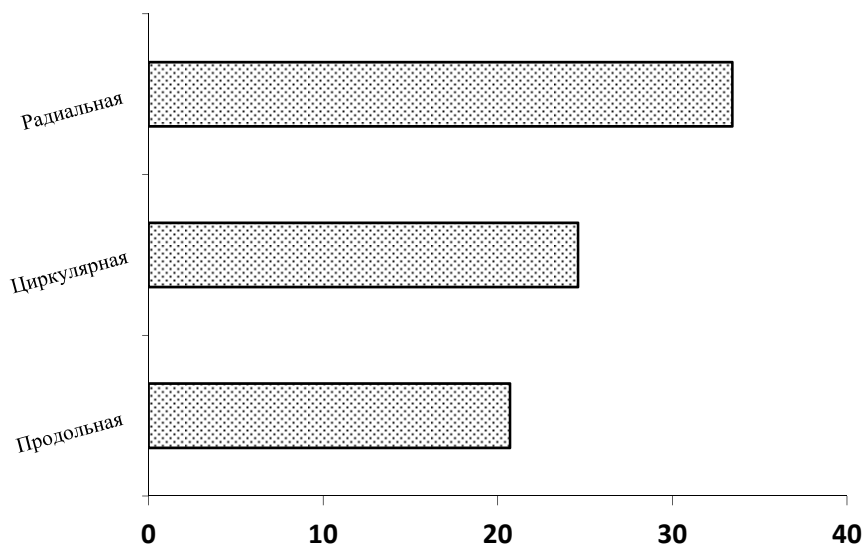


Рисунок 4 – Глобальная деформация миокарда ЛЖ у здоровых людей

Как видно из данных, представленных в таблице 2, у здоровых людей максимальными значениями характеризуется глобальная радиальная деформация и скорость деформации. Глобальная продольная деформация и скорость деформации ниже радиальной на 38,1 и 35,9 % соответственно. Что

касается глобальной циркулярной деформации и скорости деформации, то ее показатели ниже глобальной радиальной деформации и скорости радиальной деформации на 26,5 и 24,5 % соответственно.

Таблица 2 – Оценка глобальной деформации миокарда и скорости деформации методом XStrain™ у 60 здоровых лиц

Вид глобальной деформации (GS)	Деформация миокарда, %	Скорость деформации миокарда, с <sup>-1</sup>
Циркулярная (GCS/GCSR)	24,6 ± 5,51	1,58 ± 0,46
Продольная (GLS/GLSR)	20,7 ± 4,2	1,34 ± 0,41
Радиальная (GRS/GRSR)	33,44 ± 3,36	2,09 ± 0,39

**Примечание.** Значения представлены в виде M ± SD.

Таким образом, выявлены особенности деформационных характеристик миокарда: у здоровых людей значения глобальной продольной и циркулярной деформаций и скорости деформации в норме ниже показателей радиальной деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ в среднем на 36 и 25 %. Максимальными значениями характеризуется радиальная деформация и ее скорость.

### **3.3. Оценка показателей деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ у здоровых лиц на разных уровнях ЛЖ**

Значения деформационных характеристик миокарда определялись у 60 здоровых индивидуумов: 27 мужчин и 33 женщины в возрасте от 19 до 58 лет (32,4 ± 11,9 лет), со средней ЧСС 66,4 ± 4,2 уд./мин, САД 118,4 ± 8 мм рт. ст., ДАД 76,2 ± 5 мм рт. ст., в 16 сегментах на трех уровнях ЛЖ: базальном, среднем и апикальном. На базальном и среднем уровнях ЛЖ оценивались по шесть сегментов, а на апикальном – четыре сегмента в соответствии с анатомическим строением миокарда ЛЖ.



У здоровых лиц циркулярная деформация в базальных и средних сегментах ЛЖ составила:  $-24,05 \pm 4,76$  % и  $-24,89 \pm 4,25$  %; скорость деформации – соответственно  $-1,66 \pm 0,33$  с<sup>-1</sup> и  $-1,63 \pm 0,29$  с<sup>-1</sup> (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели деформации и скорости деформации миокарда левого желудочка методом XStrain™ у 60 здоровых лиц

Уровни ЛЖ	Продольная деформация, %	Продольная скорость деформации, с <sup>-1</sup>
Б	$-21,03 \pm 3,67$	$-1,69 \pm 2,13$
С	$-19,93 \pm 2,70$	$-1,32 \pm 0,30$
А	$-21,45 \pm 4,35$	$-1,75 \pm 1,75$
	$p_{C-A} < 0,017$	$p_{B-C} < 0,001; p_{C-A} < 0,001$
	Циркулярная деформация, %	Циркулярная скорость деформации, с <sup>-1</sup>
Б	$-24,05 \pm 4,76$	$-1,66 \pm 0,33$
С	$-24,89 \pm 4,25$	$-1,63 \pm 0,29$
	нд	нд
	Радиальная деформация, %	Радиальная скорость деформации, с <sup>-1</sup>
Б	$33,68 \pm 8,13$	$2,32 \pm 0,45$
С	$33,30 \pm 6,91$	$2,12 \pm 0,40$
А	$33,01 \pm 8,23$	$1,91 \pm 0,41$
	$p_{1нд}$	$p_{B-A} < 0,001; p_{C-A} < 0,001$

**Примечание.**  $p$  – достоверность различий между парными выборками;  $p_1$  – достоверность различий по тесту ANOVA для более чем двух переменных;  $p_{B-C}$ ,  $p_{B-A}$ ,  $p_{C-A}$  – достоверность различия между соответствующими уровнями ЛЖ; нд – различия недостоверны.

Продольная деформация имела значения несколько ниже, чем циркулярная: в базальных сегментах  $-21,03 \pm 3,67$  %, в средних  $-19,93 \pm 2,70$  %, в апикальных  $-21,45 \pm 4,35$ , и скорости деформации:  $-1,69 \pm 2,13$  с<sup>-1</sup>;  $-1,32 \pm 0,30$  с<sup>-1</sup>;  $-1,75 \pm 1,75$  с<sup>-1</sup> соответственно. Как видно из таблицы 3, продольная деформация различалась достоверно ( $p < 0,017$ ) на среднем и апикальном уровнях ЛЖ. Скорость деформации на базальном, среднем и апикальном уровнях также имела статистическое различие. Максимальные значения продольной деформации и скорости деформации миокарда отмечаются в базальных и апикальных сегментах ЛЖ; полученные результаты

доказывают неоднородность строения и преобладание разного типа волокон в соседних отделах ЛЖ.

Значения радиальной деформации в базальных сегментах  $33,68 \pm 8,13 \%$ , в средних –  $33,30 \pm 6,91 \%$  и апикальных сегментах –  $33,01 \pm 8,23 \%$  и скорость деформации –  $2,32 \pm 0,45 \text{ с}^{-1}$ ;  $2,12 \pm 0,40 \text{ с}^{-1}$ ;  $1,91 \pm 0,41 \text{ с}^{-1}$  соответственно. Для значений радиальной деформации на отдельных уровнях ЛЖ не было получено достоверных различий ( $p < 0,7$ ). Однако в базальных сегментах показатели были несколько выше и уменьшались к апикальному отделу. Скорость радиальной деформации на базальном, среднем и апикальном уровнях достоверно отличалась ( $p < 0,001$ ), причем максимальная скорость деформации отмечалась на базальном уровне ЛЖ и уменьшалась к апикальному.

Согласно полученным данным, у здоровых людей радиальная деформация и скорость радиальной деформации характеризуются большими значениями по сравнению с циркулярной и продольной и являются максимальными среди других видов деформации.

### **3.4 Оценка показателей деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ у здоровых лиц разных возрастных групп**

В соответствии с дизайном исследования все включенные в исследование практически здоровые лица были разделены на две группы: группа 1 включала 35 человек в возрасте от 19 до 30 лет ( $24,6 \pm 3,1$  года); группа 2 – 25 человек в возрасте от 30 до 58 лет ( $43,2 \pm 9,1$  года).

При оценке показателей циркулярной деформации (рисунок 5) и скорости деформации у здоровых людей разных возрастных групп отмечалась однородность значений на базальном и среднем уровнях ЛЖ. Циркулярная деформация базальных сегментов в группах 1 и 2 составляла:  $-23,75 \pm 3,7 \%$  и  $-24,46 \pm 6,0 \%$ , в средних сегментах –  $-24,46 \pm 3,6 \%$  и  $-25,48 \pm 5,0 \%$ , а скорости деформации – соответственно  $-1,63 \pm 0,31 \text{ с}^{-1}$  и  $-1,71 \pm 0,35 \text{ с}^{-1}$ ;  $1,64 \pm 0,27 \text{ с}^{-1}$  и  $-1,61 \pm 0,32 \text{ с}^{-1}$ . Показатели циркулярной деформации и скорости

деформации на базальном и среднем уровнях между группами и внутри групп не имели статистически значимых различий (таблица 4).

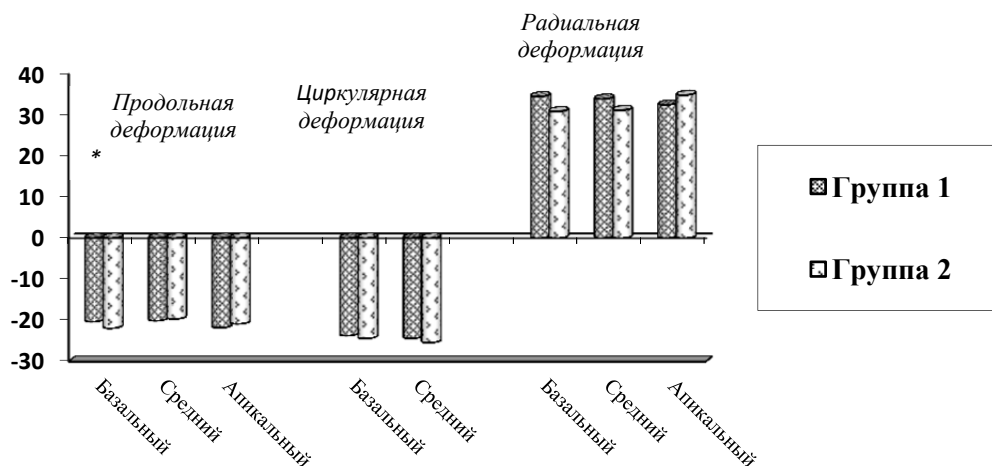


Рисунок 5 – Сравнение показателей деформации миокарда у здоровых лиц групп 1 и 2

Таблица 4 – Показатели деформации и скорости деформации миокарда левого желудочка методом XStrain™ у 60 здоровых лиц

Продольная деформация, %			Продольная скорость деформации, с <sup>-1</sup>			
	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Б	-20,36 ± 2,6	-21,96 ± 4,7	0,01	-1,43 ± 0,2	-2,06 ± 0,3	нд
С	-20,11 ± 2,3	-19,69 ± 3,2	нд	-1,37 ± 0,3	-1,25 ± 0,2	нд
А	-21,86 ± 4,5	-20,9 ± 4,2	нд	-1,42 ± 0,3	-2,21 ± 0,6	нд
	<i>p</i> <sub>нд</sub>	<i>p</i> <sub>Б-С</sub> < 0,016; <i>p</i> <sub>С-А</sub> < 0,01	–	<i>p</i> <sub>Б-С</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>С-А</sub> < 0,001	<i>p</i> <sub>Б-С</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>С-А</sub> < 0,001	–
Циркулярная деформация, %			Циркулярная скорость деформации, с <sup>-1</sup>			
Б	-23,75 ± 3,7	-24,46 ± 6,0	нд	-1,63 ± 0,3	-1,71 ± 0,3	нд
С	-24,46 ± 3,6	-25,48 ± 5,0	нд	-1,64 ± 0,3	-1,61 ± 0,3	нд
	нд	нд	–	нд	нд	–
Радиальная деформация (%)			Радиальная скорость деформации (с <sup>-1</sup> )			
Б	34,5 ± 8,5	30,8 ± 6,2	нд	2,32 ± 0,5	2,31 ± 0,4	нд
С	33,9 ± 7,2	31,1 ± 5,6	нд	2,14 ± 0,4	2,06 ± 0,4	нд
А	32,5 ± 8,0	34,84 ± 9,0	нд	1,85 ± 0,4	2,11 ± 0,4	нд
	<i>p</i> <sub>нд</sub>	<i>p</i> <sub>нд</sub>	–	<i>p</i> <sub>Б-А</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>С-А</sub> < 0,001	<i>p</i> <sub>Б-С</sub> < 0,016; <i>p</i> <sub>Б-А</sub> < 0,02	–

**Примечание.** Б, С, А – базальный, средний, апикальный уровни ЛЖ; *p* – достоверность различий между парными выборками; *p*<sub>1</sub> – достоверность различий по тесту ANOVA для более чем двух переменных; *p*<sub>Б-С</sub>, *p*<sub>Б-А</sub>, *p*<sub>С-А</sub> – достоверность различий между соответствующими уровнями ЛЖ; нд – различия недостоверны.

Продольная деформация имела следующие значения: на базальном уровне:  $-20,36 \pm 1,6 \%$  и  $-21,96 \pm 4,7 \%$ ; среднем:  $-20,11 \pm 2,3 \%$  и  $-19,69 \pm 3,2 \%$ ; апикальном уровне:  $-21,86 \pm 4,5 \%$  и  $-20,9 \pm 4,2 \%$  и скорости деформации:  $-1,43 \pm 0,2 \text{ с}^{-1}$  и  $-2,06 \pm 0,3 \text{ с}^{-1}$ ;  $-1,37 \pm 0,3 \text{ с}^{-1}$  и  $-1,25 \pm 0,2 \text{ с}^{-1}$ ;  $-1,42 \pm 0,3 \text{ с}^{-1}$  и  $-2,21 \pm 0,6 \text{ с}^{-1}$ , в группах 1 и 2 соответственно. Согласно данным, приведенным в таблице 4, продольная деформация на разных уровнях ЛЖ в группе 1 достоверно не отличалась, а в группе 2 имела статистические различия, причем в базальных сегментах этот показатель был максимальным. При сравнении значений между группами статистически значимым было различие на базальном уровне ЛЖ ( $p < 0,05$ ).

Скорость продольной деформации на базальном, среднем и апикальном уровнях внутри групп различалась достоверно. Как видно из таблицы 4, максимальными значениями характеризуются сегменты апикального уровня ЛЖ. Циркулярная деформация и скорость деформации статистически не отличались ни на одном из уровней ЛЖ как внутри групп, так и между группами.

В группах 1 и 2 радиальная деформация в базальных сегментах имела значения  $34,5 \pm 8,5 \%$  и  $30,8 \pm 6,2 \%$ ; в средних –  $33,9 \pm 7,2 \%$  и  $31,1 \pm 5,6 \%$ ; в апикальных сегментах –  $32,5 \pm 8,0 \%$  и  $34,8 \pm 9,0 \%$  и скорости деформации  $2,32 \pm 0,5 \text{ с}^{-1}$  и  $2,31 \pm 0,4 \text{ с}^{-1}$ ;  $2,14 \pm 0,4 \text{ с}^{-1}$  и  $2,06 \pm 0,4 \text{ с}^{-1}$ ;  $1,85 \pm 0,4 \text{ с}^{-1}$  и  $2,11 \pm 0,4 \text{ с}^{-1}$  соответственно. Для значений радиальной деформации на отдельных уровнях ЛЖ не было получено достоверных различий. Сравнение скорости радиальной деформации внутри групп по уровням ЛЖ показало, что на базальном, среднем и апикальном уровнях она имеет тенденцию к снижению показателей от базальных сегментов к апикальным. При сравнении значений скорости деформации между группами различий получено не было.

Полученные в настоящем исследовании результаты оценки деформации миокарда методом XStrain™ у здоровых лиц объясняются особенностями анатомического строения, ходом миокардиальных волокон и уникальной биомеханикой сердца.

У здоровых лиц разного возраста показатели деформации миокарда существенно не отличаются. В целом деформация миокарда характеризовалась однородностью на всех трех уровнях ЛЖ: базальном, среднем и апикальном. Однако в группе 2 значения продольной эндокардиальной деформации имели достоверные различия на разных уровнях. Циркулярная скорость деформации миокарда не отличалась в базальном и среднем отделах, вероятно, за счет однородного строения циркулярного слоя миокарда в соответствующих отделах.

Согласно полученным данным, у здоровых людей радиальная деформация и скорость радиальной деформации характеризуются большими значениями по сравнению с циркулярной и продольной и являются максимальными среди видов деформации. Связано это, по-видимому, с уникальной контрактильной способностью сердечной мышцы. Во время сердечного цикла миокард деформируется во всех направлениях одновременно – продольном, циркулярном и радиальном. Однако в радиальном направлении деформация происходит несколько быстрее, за счет более высокой скорости и большей степени деформации. Во время систолы в радиальном направлении деформируются все уровни ЛЖ, но из-за особенностей скоростных показателей радиальной деформации ЛЖ (значения которой выше на базальном и среднем уровнях), быстрее она происходит именно в данных отделах сердца. Как следствие – ЛЖ приобретает более цилиндрическую форму, а затем происходит деформирование миокарда в циркулярном и продольном направлениях. Результатом такого взаимодействия волокон миокарда между собой и особенностей деформационных характеристик являются адекватный сердечный выброс в систолу и обеспечение большей силы всасывания крови в полость ЛЖ в фазу пассивного наполнения желудочков.

Представленные данные позволяют сделать заключение, что метод XStrain<sup>TM</sup> – это новая, инновационная, неинвазивная технология оценки в режиме реального времени продольной, циркулярной и радиальной деформаций миокарда, а также их скорости в соответствии с анатомическим

строением сердца. Как показало настоящее исследование, данный метод имеет достаточно хорошую воспроизводимость, обеспечивает высокую точность и достоверность результатов.

Оценка деформационных характеристик миокарда с помощью новой методики XStrain™ позволяет на недоступном ранее уровне детализировать систолическую и диастолическую функции ЛЖ при обычном эхокардиографическом исследовании.

Этим достоинства данного метода не ограничиваются. В реальной клинической практике появляется возможность дифференцировать активные и пассивные движения сегментов миокарда и оценивать такие компоненты миокардиальной функции, как продольное и циркулярное укорочения, в меньшей степени поддающиеся визуальному анализу.

Весьма интересным с практической точки зрения представляется тот факт, что метод, не имеющий ограничений, позволяет детально оценивать сегментарную контрактильность, т.е. определять избирательно степень и скорость деформации миокарда [170].

Эта информация не только расширяет наши представления о биомеханике сердечного сокращения, но и получается в режиме реального времени и способна существенно повлиять на принятие решений во множестве клинических ситуаций.

## Глава 4

# ДЕФОРМАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИОКАРДА И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ КОРОНАРОАНГИОГРАФИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕОСЛОЖНЕННОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ИБС

### 4.1. Характеристика групп больных ИБС и концепция посегментарного анализа

Для определения деформационных характеристик миокарда у больных ИБС в соответствии с дизайном исследования всех больных с осложненным и неосложненным течением заболевания разделили на три группы (таблица 5). В группу 1 вошли 15 пациентов без ИМ в анамнезе, в группу 2 – 15 человек с перенесенным в прошлом ИМ, в группу 3 включены 15 пациентов, также перенесших в прошлом ИМ. Существенные различия в характере проводившейся терапии, описанные в главе 2, позволили считать группу 3 контрольной по отношению к двум остальным. Группа здоровых лиц была сформирована из числа индивидуумов, подробно охарактеризованных в главах 2 и 3, сопоставимых по полу и возрасту (средний возраст составил  $43,2 \pm 9,1$  года).

При учете того, что у больных с ПИКС есть сегменты, непосредственно вовлеченные в зону некроза, и неповрежденные сегменты, при ЭхоКГ выделялись следующие типы сегментов:

- **SZ (scar zone)** – сегменты, находящиеся в зоне перенесенного ИМ;
- **I (intact)** – интактные сегменты.

В связи с отсутствием в литературных источниках критериев оценки степени нарушения сегментарной сократимости методом двухмерного стрейна, мы посчитали возможным предложить и использовать в настоящей работе следующие характеристики контрактильной дисфункции: снижение более чем на 60 % одного или нескольких из трех деформационных показателей SZ сегментов по сравнению с нормой.

У больных с неосложненной ИБС выделяли следующие типы сегментов:

– **DZ (decreased zone)** – сегменты со снижением одного или нескольких деформационных показателей более чем на 40 %;

– **N (normal)** – сегменты без нарушений деформации.

В классификации ASE [88] выделяется 16 сегментов ЛЖ. Технология XStrain™ позволяет оценивать три пространственные (продольная – L, циркулярная – C, радиальная – R) и соответственно три скоростные характеристики каждого сегмента. Расчеты показывают, что возможен анализ 48 (16×3) пространственных и 48 (16×3) скоростных характеристик 16 сегментов, что в общей сложности составляет 96 параметров контрактильности у каждого человека. Вполне очевидно, что одновременно могут изменяться в сторону снижения или повышения несколько деформационных показателей одного и того же сегмента. Хотя такой анализ и представляет несомненный интерес, в частности для описания биомеханики патологического ремоделирования левого желудочка вследствие ПИКС (с возможностью создания математической модели ремоделирования), эта трудоемкая задача не ставилась в настоящей работе.

Таким образом, при сегментарном анализе в исследовании сегментами типа SZ и DZ считали такие, у которых, в соответствии с описанными выше критериями, наблюдалось изменение не менее чем одной из трех пространственных характеристик.

В зависимости от имеющихся на ЭКГ отклонений больные группы 2 были разделены для дальнейшего анализа на подгруппу с ЭКГ-признаками Q-ИМ (2Q) и без таковых (2nonQ). В подгруппу 2Q вошли 9 человек, в подгруппу 2nonQ – 6.

Для формирования однородной когорты было принято решение включать в исследование пациентов, перенесших задне-диафрагмальный и задне-базальный ИМ.



Таблица 5 – Характеристика больных по ряду показателей и некоторым эхокардиографическим параметрам

Показатель	Группа 1 ( <i>n</i> = 15)	Группа 2 ( <i>n</i> = 15)	Группа 3 ( <i>n</i> = 15)
САД, мм рт. ст.	133,2 ± 11,6	128,9 ± 9,6	130,4 ± 7,4
ДАД, мм рт. ст.	83,6 ± 7,2	79,6 ± 6,8	82,5 ± 5,3
ЧСС, уд./мин	69,7 ± 8,2	66,7 ± 5,7	68,5 ± 6,2
ППТ, м <sup>2</sup>	1,93 ± 0,15	1,93 ± 0,16	1,89 ± 0,23
КДО	118 (100; 125)	140 (119; 155)	132 (116; 145)
КСО	40 (30; 54)	60 (50; 73,3)	57 (48; 70)
КДР	50,1 ± 4,7	53,34 ± 3,39	52,12 ± 4,22
КСР	29,6 ± 0,95	34,8 ± 4,5	30,3 ± 4,32
МЖП, мм	10,21 ± 0,85	11,04 ± 1,06	10,73 ± 0,97
ЗСЛЖ, мм	10,05 ± 1,09	10,51 ± 0,65	10,34 ± 0,48
ОТС	0,40 ± 0,06	0,39 ± 0,04	0,40 ± 0,07
ММЛЖ	202 (191; 215)	226 (219; 232)	218 (213; 224)
ИММЛЖ	104 (93; 109)	111 (103; 119)	109 (99; 116)
ГЛЖ, %, <i>n</i>	–	6,66	–
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, %, <i>n</i>	33,3; 5	13,3; 2	26,6; 4
ФВ по Симпсону: > 50 %, <i>M</i> ± <i>SD</i> и <i>n</i>	54,2 ± 2,4 (15)	52,2 ± 1,39 (9)	55 ± ,44 (12)
> 40 %, <i>M</i> ± <i>SD</i> и <i>n</i>		46,7 ± 1,1 (6)	46 ± 0,57 (3)
<i>V<sub>e</sub>/V<sub>a</sub></i>	0,92 ± 0,24	0,94 ± 0,23	0,91 ± 0,20

**Примечание.** Данные представлены в виде *M* ± *SD* при нормальном распределении и в виде *Me* (медиана) Q25% и Q75% – при асимметричном.

У 6 (40 %) больных группы 2 отмечалось незначительное снижение глобальной систолической функции. У 5 (33,3 %) пациентов группы 1, у 2 (13,3 %) группы 2 и у 4 (26,6 %) из группы контроля (группа 3) по результатам ЭхоКГ выявлено ремоделирование миокарда ЛЖ по концентрическому типу. У 1 больного (7 %) группы 2 отмечалась гипертрофия ЛЖ по

концентрическому типу. Подавляющее большинство пациентов имели нарушение диастолической функции ЛЖ по типу аномальной релаксации.

#### **4.2. Результаты диагностической коронароангиографии у больных ИБС**

Как отмечалось в главе 2, дизайн настоящего исследования включал проведение диагностической КАГ всем больным групп 1 и 2. Приведенные ниже детализированные результаты КАГ представляют несомненный интерес, так как состояние коронарного кровотока и контрактильность миокарда, безусловно, взаимосвязаны. Для оценки степени стенозирования КА всем пациентам групп 1 и 2 проводилась диагностическая КАГ, которая является «золотым стандартом» в диагностике коронарного атеросклероза. Коронарограммы подвергались тщательному компьютерному и визуальному анализу с привлечением нескольких квалифицированных специалистов.

Представленные в таблице 6 результаты свидетельствуют о том, что в группе 1 атеросклеротическое поражение левой коронарной артерии (ЛКА) встречалось у 20 % больных. Патологический процесс в передней нисходящей артерии (ПНА) наблюдался в 93,3 % случаев, из них 20–30 % стенозы были у 26,6 %, 40–50 % – у 73,3 % больных, 60 % – в 60 % случаев. Гемодинамически значимые [14] стенозы на 70–75; 80–85 и 90 % наблюдались соответственно в 20; 13,2 и 6,6 % случаев. Только у одного больного выявлена субокклюзия ИМВ. Поражение огибающей артерии (ОА) отмечено в 86,6 % наблюдений. Полисегментарные, в том числе гемодинамически значимые, стенозы выявлены в 40 % случаев, и в 30 % наблюдений отмечалась неровность контуров ОА.

Как видно, у 40 % больных отсутствовали какие-либо изменения ПКА. У 26,6 % пациентов выявлены стенозы на 50–60 %, у 13,2 % больных отмечались гемодинамически значимые поражения ПКА. Субокклюзия и окклюзия диагностирована у 20 % больных. Во второй группе поражение коронарных артерий было выражено в значительно большей степени (таблица 7).

Таблица 6 – Диагностическая КАГ у больных неосложненной ИБС

№	ЛКА	ПНА	ОА	ПКА
01	–	20 % – устье 50 % – дистальный отдел	40 % – устье	Гипоплазия
02	60 %	50 % – устье 80 % – средний отдел ИМВ – субокклюзия	60 % – проксимальный 75 % – ВТК	50 % – проксимальный
03	–	60 % – ДВ1 70 % – устье ДВ 50 % – после отхождения ДВ	–	–
04	40–50 % – устье	50–60 % – средний отдел	–	–
05	–	30 % – проксимальный 40 % – средний	Неровность контуров	55 % – средняя часть
06	25 % – бифуркаци- онный	40 % – устье 60 % – средний отдел 90 % – ДВ1 70 % – ИМВ	Субокклюзия средней части	Субокклюзия проксимального отдела 80 % – средняя часть Субокклюзия ЗБВ
07	–	60 % – проксимальный 60 % – средний	Неровность контуров	Без гемодинамически значимых стенозов
08	–	30–40 % – средняя часть Миокардиальный мост	–	50–60 % – проксимальный
09	–	30 % – проксимальный 40 % – средний	Неровность контуров	70 % – средняя часть Окклюзия дистальной части
10	–	40 % – средняя часть	–	–
11	–	–	50 % – полисегментарные стенозы	–
12	–	50 % – проксимальный 60 % – ДВ 60 % – срединная ветвь	–	–
13	–	85 % – проксимальный	–	–
14	–	75 % – перед ДВ1 60 % – устье ДВ2 50 % – устье ДВ1	Неровность контуров	Неровность контуров
15	–	Неровность контуров 60 % – ДВ	Неровность контуров	Неровность контуров

**Примечание.** № – индивидуальный номер больного; ЛКА – левая КА; ПНА – передняя нисходящая КА; ОА – огибающая КА; ПКА – правая КА.

Таблица 7 – Диагностическая КАГ у больных с ПИКС

№	ЛКА	ПНА	ОА	ПКА
01	40 % – дистальный отдел	90 % – проксимальный 80 % – средний отдел 70–80 % – ДВ1 Субокклюзия ИМВ	Критический стеноз в среднем отделе – 85–90 %	Критический стеноз в среднем отделе – 85–90 % 70–80 % – дистальный
02	–	50 % – протяженный	–	30 % – проксимальный
03	–	50 % – перед ДВ1 60 % – ДВ1 и ДВ2	70 % – устьевой 75 % – проксимальный отдел	Окклюзия проксимальной части Окклюзия средней части
04	33 % – бифуркационный	70 % – бифуркационный (средний отдел)	Неровность контуров	Окклюзия в средней части
05	–	60 % – средний отдел	90 % – ВТК	40–40–30–15 %– полисегментарные
06	–	Неровность контуров	–	70 % – средняя часть
32	–	65 % –	40–50 % – средняя часть	75–80 %
07	–	полисегментарные	–	50 % – полисегментарные
08	–	90 % – средняя часть	–	50 % – полисегментарные
09	–	60 % – от ДВ1 Субокклюзия ДВ2 Окклюзия дистальной части	40 % – проксимальный 45 % – средний и ВТК Субокклюзия 1 и 2 ВТК	Окклюзия проксимальной части Субокклюзия дистальной части 50 % – ЗБВ
10	75 %	80 % – бифуркационный	Окклюзия устья	50 % – проксимальный и полисегментарные гемодинамически значимые стенозы
11	50 % – устье 60 % – бифуркационный	50 % – устье 95 % – бифуркационный	Без гемодинамически значимых стенозов	Без гемодинамически значимых стенозов
12	45 % – средний отдел 45 % – дистальный	80 % – 2ДВ	80 % – средняя часть	50–75 % – средняя часть 80 % – дистальная
13	–	65 % – средний отдел	Полисегментарные гемодинамически незначимые стенозы	Полисегментарные гемодинамически значимые стенозы
14	–	60 % – проксимальный Окклюзия после СВ1	70 % – ЗБВ	70 % – средняя часть
15	–	60 % – устье 75 % – перед ДВ	Окклюзия проксимальной части	Без гемодинамически значимых стенозов

**Примечание.** № – индивидуальный номер больного; ЛКА – левая КА; ПНА – передняя нисходящая КА; ОА – огибающая КА; ПКА – правая КА.

По существу, только ЛКА в 66,6 % наблюдений и ОА в 20 % случаев не были активно вовлечены в патологический процесс. В ПНА и ПКА у подавляющего большинства больных отмечались полисегментарные гемодинамически значимые стенозы (рисунок 6).

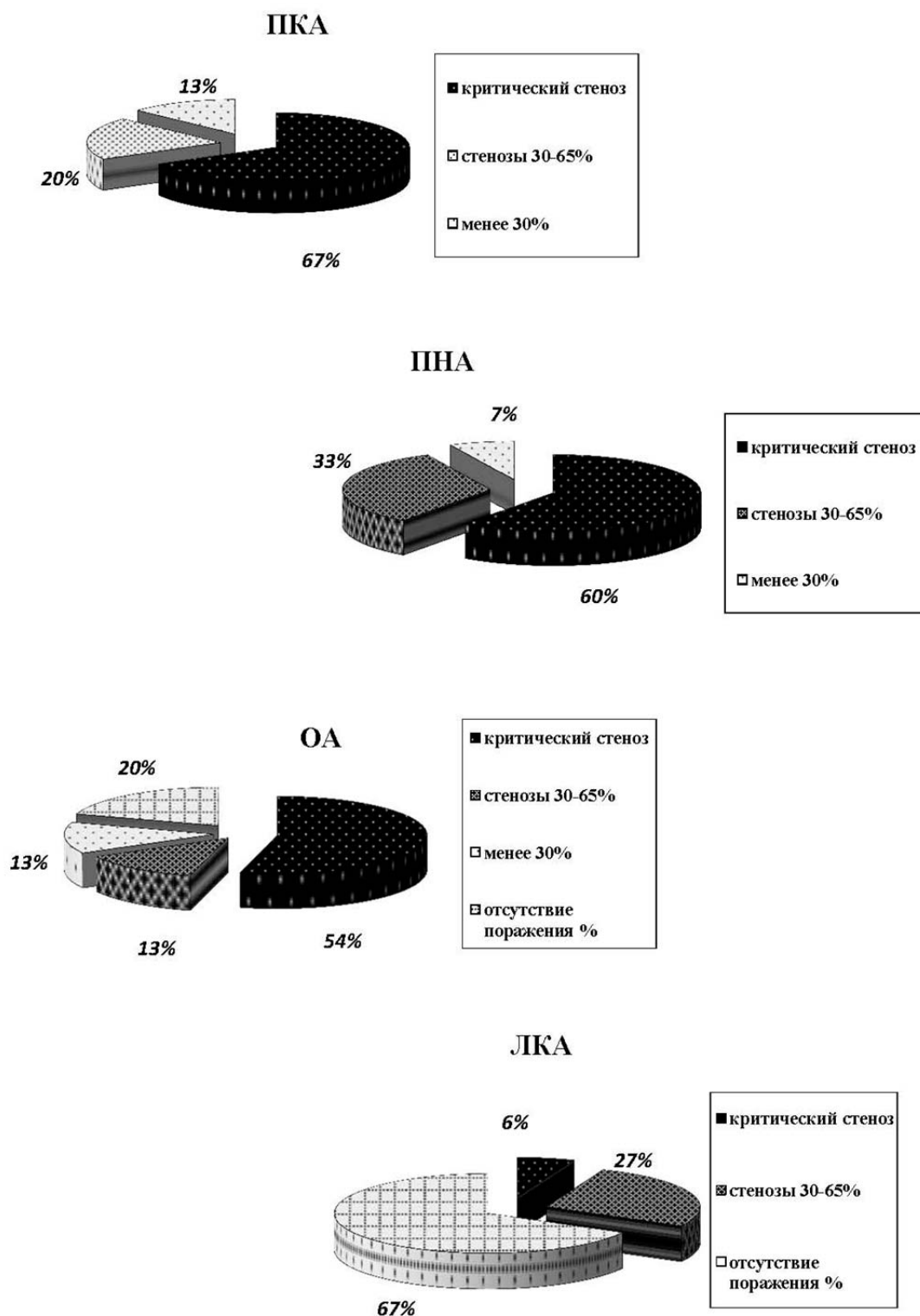


Рисунок 6 – Степень стенозирования коронарных артерий у пациентов группы 2

Поражение ПНА на 50 % выявлено у 20 % пациентов, стенозы до 60–65 % – у 53 % больных. У 60 % лиц, включенных в группу 2, имелись значимые стенозы ПНА на 70–95 %. Субокклюзию и окклюзию ПНА диагностировали у 27 % больных.

В группе 2 атеросклеротическое поражение ОА обнаружено в 80 % случаев. Полисегментарные, в том числе гемодинамически выраженные, стенозы выявлены в 60 % наблюдений, из которых 20 % составляли критический стеноз, субокклюзия и окклюзия ОА.

Учитывая, что все больные группы 2 перенесли в прошлом ИМ задней стенки ЛЖ, результаты диагностической КАГ в ПКА представляли особый интерес. Представленные данные свидетельствуют о критическом состоянии гемодинамики в системе ПКА у 67 % больных (см. рисунок 6). В 40 % случаев отмечались субокклюзия и окклюзия ПКА.

Несомненно, степень поражения сосудистого русла у пациентов групп 1 и 2 достаточно полно иллюстрирует тяжесть и характер течения ИБС. Большая часть пациентов имела многососудистое поражение коронарного русла, но в группе 2 степень выраженности коронарного атеросклероза была значительно тяжелее.

### **4.3. Показатели глобальной деформации миокарда у больных ИБС и здоровых лиц**

Поскольку нарушение сократительной способности миокарда ведет к нарушению насосной функции сердца, то исследование структурно-функциональных свойств миокарда и механизмов контрактильности является немаловажным аспектом у больных ИБС для оценки ремоделирования миокарда и подбора адекватных методов лечения.

Глобальная циркулярная деформация (GCS) в группе пациентов, неосложненной ИБС, была достоверно выше на 20–25 %, чем в группах 2 и 3, но на 14 % ниже, чем у здоровых лиц.

Важно отметить, что у больных ИБС, с перенесенным в прошлом ИМ (группы 2 и 3), значения GCS были на 30–35 % ниже, чем у здоровых лиц.

Для значений глобальной циркулярной скорости деформации (GCSR) были выявлены различия между группами 1 и 2, 1 и 3, 2 и 4, 3 и 4 (таблица 8). Здоровые лица и больные с доказанной ИБС без ИМ в анамнезе, а также больные групп 2 и 3 по данному показателю достоверно не отличались.

Как видно, глобальная продольная деформация (GLS) была ниже на 25 % ( $p < 0,01$ ) в группах больных с ПИКС, по сравнению со здоровыми лицами, и составляла соответственно –15 % и –20 % (см. таблицу 8). Также существенные различия (на 20,7 %) наблюдались при сравнении группы 3 и здоровых лиц ( $p < 0,01$ ). Следует отметить, что значения GLS у пациентов без осложненной ИБС достоверно не отличались от показателей группы здоровых лиц.

Таблица 8 – Оценка глобальной деформации миокарда и скорости деформации

Вид глобальной деформации (GS)	Группа				<i>p</i>	Группа				<i>p</i>
	1 ( <i>n</i> = 15)	2 ( <i>n</i> = 15)	3 ( <i>n</i> = 15) контроль	4 ( <i>n</i> = 15) здоровые		1 ( <i>n</i> = 15)	2 ( <i>n</i> = 15)	3 ( <i>n</i> = 15) контроль	4 ( <i>n</i> = 15) здоровые	
	Деформация миокарда, %					Скорость деформации миокарда, с <sup>-1</sup>				
Циркулярная (GCS/GCSR)	-21,8 ± 3,31	-16,3 ± 2,85	-17,5 ± 2,68	-25,1 ± 4,01	<i>p</i> <sub>1-2</sub> ** <i>p</i> <sub>1-3</sub> ** <i>p</i> <sub>1-4</sub> ** <i>p</i> <sub>2-4</sub> ** <i>p</i> <sub>3-4</sub> ** <i>p</i> <sub>2-3</sub> нд	-1,46 ± 0,23	-1,16 ± 0,14	-1,18 ± 0,27	-1,65 ± 0,27	<i>p</i> <sub>1-2</sub> ** <i>p</i> <sub>1-3</sub> ** <i>p</i> <sub>2-4</sub> ** <i>p</i> <sub>3-4</sub> ** <i>p</i> <sub>1-4</sub> нд <i>p</i> <sub>2-3</sub> нд
Продольная (GLS/GLSR)	-18,7 ± 2,59	-15,2 ± 3,08	-16,08 ± 2,32	-20,2 ± 2,6	<i>p</i> <sub>2-4</sub> ** <i>p</i> <sub>3-4</sub> ** <i>p</i> <sub>1-2</sub> * <i>p</i> <sub>1-3</sub> нд <i>p</i> <sub>1-4</sub> нд <i>p</i> <sub>2-3</sub> нд	-1,2 ± 0,19	-1,0 ± 0,29	-1,08 ± 0,24	-1,3 ± 0,21	<i>p</i> <sub>2-4</sub> ** <i>p</i> <sub>3-4</sub> ** <i>p</i> <sub>1-2</sub> нд <i>p</i> <sub>1-3</sub> нд <i>p</i> <sub>1-4</sub> нд <i>p</i> <sub>2-3</sub> нд
Радиальная (GRS/GRSR)	+31,9 (11,2; 33,2)	+32,3 (12,4; 34,2)	+32,7 (13,2; 35,1)	+33,54 ± 2,19	нд	+2,07 ± 0,31	+2,1 (1,56; 2,21)	+1,97 ± 0,29	+2,19 ± 0,29	нд

**Примечание.** Здесь и далее при нормальном распределении значения представлены в виде  $M \pm SD$ , при асимметричном распределении – в виде медианы (Me) и 25-й и 75-й процентилей; *p*<sub>1-2</sub>, *p*<sub>1-3</sub>, *p*<sub>1-4</sub>, *p*<sub>2-4</sub>, *p*<sub>3-4</sub>, *p*<sub>2-3</sub> – различия между соответствующими группами; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , нд – различия недостоверны.

Анализ глобальной продольной скорости деформации (GLSR) у пациентов из группы 2 выявил ее снижение на 21 % ( $p < 0,01$ ) при ПИКС; аналогичные различия отмечались между группой 3 и здоровыми лицами, где

разница составила 17 % ( $p < 0,01$ ). Сравнение GLSR у больных с неосложненной ИБС и здоровых не выявило статистически значимых различий.

Важно отметить, что глобальная радиальная деформация и скорость деформации миокарда (GRS/GRSR) в исследуемых группах не имели статистически значимых различий. В отличие от продольной и циркулярной деформаций у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, радиальная деформация практически не отличалась от здоровых субъектов, и разница не превышала 3,4 % (рисунок 7).

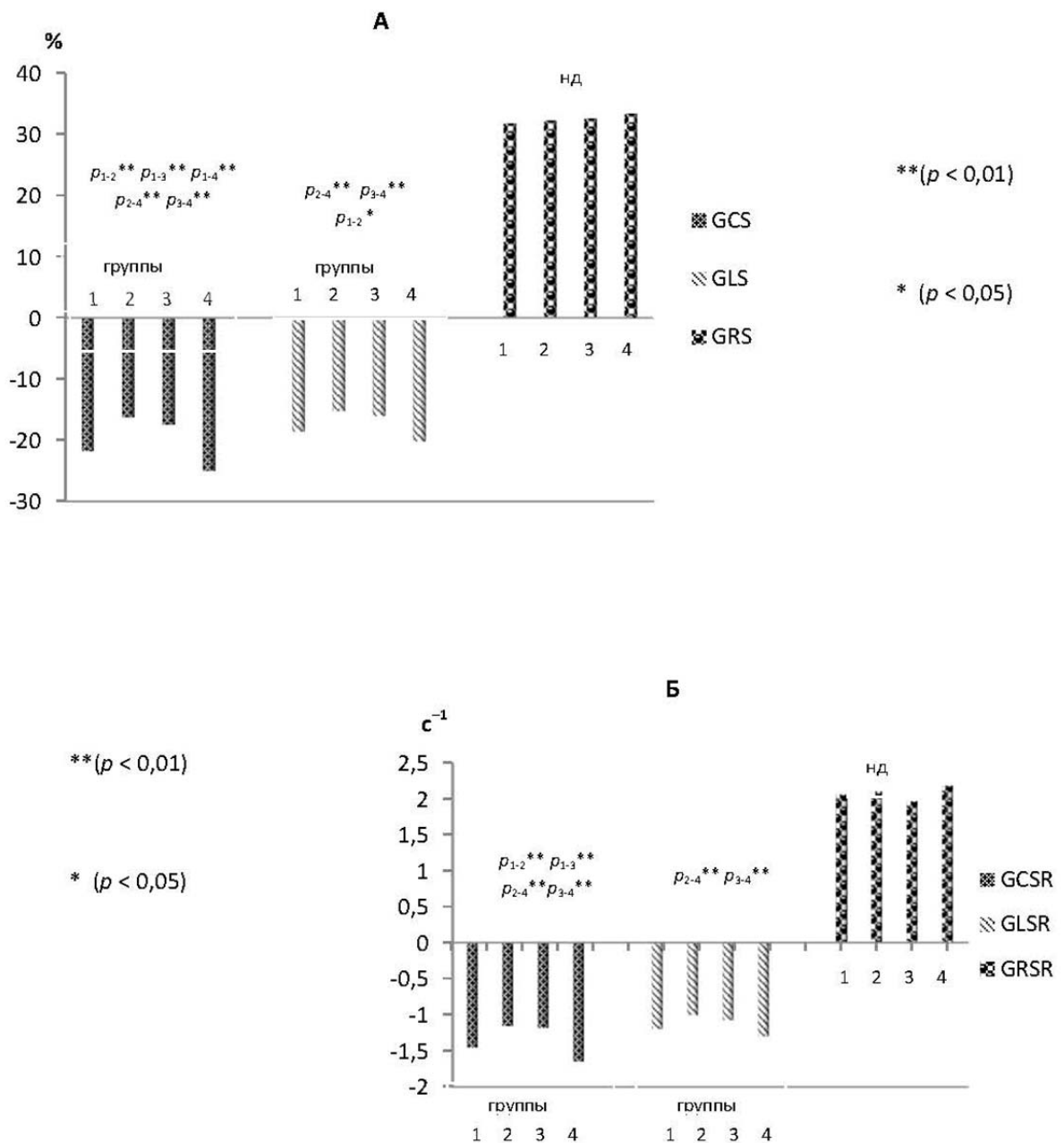


Рисунок 7 – Глобальная деформация (А) и скорость деформации (Б) миокарда



Таким образом, значения глобальной продольной и циркулярной деформаций и скорости деформации у больных с ПИКС были достоверно ниже, чем у больных без ИМ в анамнезе и здоровых субъектов (см. рисунок 7).

Вместе с тем показатели глобальной продольной и циркулярной деформаций, а также скорости деформации миокарда ЛЖ у больных, перенесших ИМ (разделенных в настоящем исследовании на группы 2 и 3), статистически не различаются между собой. Однородность больных этих групп по изучаемым показателям позволила в дальнейшем оценить оказанное на них влияние разных схем фармакотерапии.

#### **4.4. Деформационные характеристики миокарда у больных ИБС и здоровых лиц на разных уровнях левого желудочка**

Представленные в таблице 9 данные свидетельствуют о том, что значения деформации миокарда у больных групп 1 и 2 при сравнении на разных уровнях ЛЖ характеризуются более низкими значениями по сравнению со здоровыми лицами.

Выявлены существенные различия для продольной ( $p < 0,01$ ) и циркулярной деформаций ( $p < 0,01$ ), а также скорости деформации как на базальном, так и на среднем уровнях ЛЖ. Показатели продольной деформации и скорости деформации на апикальном уровне ЛЖ не отличались в анализируемых группах. Радиальная деформация и скорость деформации миокарда в целом были однородными на базальном, среднем и апикальном уровнях ЛЖ и не имели статистически значимых различий по уровням как внутри групп, так и между ними.

Показатели продольной деформации миокарда на базальном и среднем уровнях ЛЖ в группе больных ИБС были значительно ниже, чем у здоровых – на 29 и 20 % соответственно. Установлено, что циркулярная деформация у больных ИБС на базальном уровне на 34 %, а на среднем – на 27 % была ниже, чем у здоровых людей.

Таблица 9 – Показатели деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ у больных ИБС и здоровых лиц

	Здоровые лица (N = 27)	ИБС (N = 30)	<i>p</i>	Здоровые лица (N = 27)	ИБС (N = 30)	<i>p</i>
Продольная деформация, %				Продольная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	-22,41 ± 5,01	-16,04 ± 4,15	**	-1,45 ± 0,24	-1,17 ± 0,33	**
С	-19,69 ± 2,66	-15,75 ± 3,29	**	-1,22 ± 0,18	-1,02 ± 0,23	**
А	-21,30 ± 4,43	-20,53 ± 5,45	нд	-1,24 ± 0,27	-1,29 ± 0,36	нд
	<i>p</i> <sub>Б-С</sub> < 0,02; <i>p</i> <sub>С-А</sub> < 0,01	<i>p</i> <sub>Б-С</sub> нд; <i>p</i> <sub>Б-А</sub> < 0,01; <i>p</i> <sub>С-А</sub> < 0,01	–	<i>p</i> <sub>Б-С</sub> < 0,01; <i>p</i> <sub>Б-А</sub> < 0,01; <i>p</i> <sub>С-А</sub> нд	<i>p</i> <sub>Б-С</sub> < 0,02; <i>p</i> <sub>С-А</sub> < 0,01; <i>p</i> <sub>Б-А</sub> нд	–
Циркулярная деформация, %				Циркулярная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	-27,66 (20,82;31,18)	-18,30 (13,99;21,21)	*	-1,69 ± 0,34	-1,28 ± 0,31	**
С	-27,77 (22,95;30,84)	-20,22 ± 5,16	*	-1,62 ± 0,32	-1,31 ± 0,24	*
	нд	нд	–	нд	нд	–
Радиальная деформация, %				Радиальная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	+33,69 ± 6,62	+31,48 (24,55;39,37)	нд	+2,38 ± 0,41	+2,34 ± 0,49	нд
С	+32,85 ± 4,38	+29,71 (24,00;40,19)	нд	+2,14 ± 0,36	+2,09 ± 0,49	нд
А	+34,32 ± 7,09	+31,86 (18,67;38,40)	нд	+1,97 ± 0,36	+1,70 ± 0,47	нд
	нд	нд	–	<i>p</i> <sub>Б-С</sub> < 0,04; <i>p</i> <sub>С-А</sub> нд; <i>p</i> <sub>Б-А</sub> < 0,01	<i>p</i> <sub>Б-С</sub> < 0,01; <i>p</i> <sub>Б-А</sub> < 0,01; <i>p</i> <sub>С-А</sub> < 0,01	–

**Примечание.** Здесь и далее Б, С, А – базальный, средний, апикальный уровни ЛЖ; *p* – достоверность различий между парными выборками; *p*<sub>1</sub> – достоверность различий по тесту ANOVA для более чем двух переменных; *p*<sub>Б-С</sub>, *p*<sub>Б-А</sub>, *p*<sub>С-А</sub> – достоверность различия между соответствующими уровнями ЛЖ; \* – *p* < 0,05, \*\* – *p* < 0,01, нд – различия недостоверны.

В группе ИБС значения радиальной деформации были несколько ниже группы здоровых лиц – 6, 9 и 7 %, однако эти различия не достигали уровней статистической значимости.

#### 4.5. Деформационные характеристики миокарда у больных ПИКС и здоровых лиц

Группа здоровых лиц была сформирована из числа индивидуумов, подробно охарактеризованных в главах 2 и 3, сопоставимых по полу и возрасту ( $49,6 \pm 5,5$  года) с группами больных ИБС.

Показатели сегментарной сократимости в продольном и циркулярном направлениях у больных ПИКС на базальном и среднем уровнях были существенно меньше аналогичных показателей здоровых лиц (таблица 10). Для продольной деформации и скорости деформации – на 36,6; 25,5 и 26; 19 % соответственно; для циркулярной деформации – на 40 и 36 %; для циркулярной скорости деформации – на 31 и 19 %.

Таблица 10 – Показатели деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ у здоровых лиц и больных ПИКС на разных уровнях ЛЖ

	Здоровые лица ( $N = 15$ )	Группа 2 ( $N = 15$ )	$p$	Здоровые лица ( $N = 15$ )	Группа 2 ( $N = 15$ )	$p$
Продольная деформация, %				Продольная скорость деформации, $s^{-1}$		
Б	$-22,1 \pm 5,6$	$-14,1$ ( $-12; -16,4$ )	*	$-1,35 \pm 0,18$	$-1,0$ ( $-0,8; -1,1$ )	**
С	$-19,1 \pm 2,3$	$-14,15$ ( $-11,4; -15,7$ )	*	$-1,14 \pm 0,12$	$-0,92$ ( $-0,7; -1,0$ )	*
А	$-20,1 \pm 4$	$-18$ ( $-13,6; -22,2$ )	нд	$-1,12 \pm 0,23$	$-1,12$ ( $-0,9; -1,40$ )	нд
	$p_{Б-С} < 0,02$ ; $p_{С-А} < 0,01$	$p_{Б-А}$ – нд; $p_{Б-А} < 0,01$ ; $p_{С-А} < 0,01$	–	нд	нд	–
Циркулярная деформация, %				Циркулярная деформация, %		
Б	$-25,4 \pm 4,4$	$-16,12$ ( $-12,9; -18,4$ )	*	$-1,7 \pm 0,25$	$-1,17$ ( $-0,97; -1,45$ )	*
С	$-27,3 \pm 7,1$	$-17,75$ ( $-15,8; -19,2$ )	**	$-1,5 \pm 0,34$	$-1,21$ ( $-1,0; -1,35$ )	*
	нд	нд	–	нд	нд	–
Радиальная деформация, %				Радиальная деформация, %		
Б	$+35,5 \pm 7,2$	$+33,7$ ( $24,5; 39,4$ )	нд	$+2,5 \pm 0,37$	$+2,4$ ( $2,0; 2,5$ )	нд
С	$+33,1 \pm 4,2$	$+32,5$ ( $26,3; 40,23$ )	нд	$+2,1 \pm 0,37$	$+2,07$ ( $1,69; 2,33$ )	нд
А	$+33,7 \pm 6,7$	$+30,1$ ( $18,5; 40$ )	нд	$+1,9 \pm 0,36$	$+1,7$ ( $1,14; 2,24$ )	нд
	$p$ нд	$p$ нд	–	$p_{Б-С}$ – нд; $p_{Б-А} < 0,01$ ; $p_{С-А}$ – нд.	$p_{Б-С}$ – нд; $p_{С-А} < 0,02$ ; $p_{Б-А} < 0,01$	–

**Примечание.**  $p_{Б-С}$ ,  $p_{Б-А}$ ,  $p_{С-А}$  – достоверность различия между соответствующими уровнями ЛЖ; \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , нд – различия недостоверны.

Продольная деформация и скорость деформации на апикальном уровне ЛЖ, а также радиальная деформация и скорость деформации на всех уровнях ЛЖ практически не отличались от здоровых субъектов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что преимущественное нарушение контрактильности наблюдалось на базальном и среднем уровнях ЛЖ.

#### **4.6. Деформационные характеристики миокарда у больных с ПИКС и неосложненной ИБС**

У больных с ПИКС отмечались более низкие значения продольной и циркулярной деформаций, а также скорости деформации миокарда ЛЖ по сравнению с больными неосложненной ИБС (таблица 11). В группе 2 максимальные значения деформации и скорости деформации отмечались на апикальном уровне ЛЖ, так как в данную группу включались пациенты с преимущественной локализацией рубцовых изменений на базальном и среднем уровнях ЛЖ. Продольная деформация внутри групп достоверно отличалась на базальном и апикальном, среднем и апикальном уровнях. Важно отметить, что продольная деформация у пациентов, перенесших ИМ, была значительно снижена на базальном, среднем и апикальном уровнях ЛЖ – на 28, 12 и 20 % соответственно. Для циркулярной деформации и скорости деформации миокарда не выявлено различий внутри групп по уровням ЛЖ. Однако циркулярная деформация была достоверно выше у пациентов без ПИКС. Радиальная деформация и скорость деформации миокарда не имели значимых различий между группами ни на одном из уровней ЛЖ. У больных с перенесенным в анамнезе ИМ скорость радиальной деформации была достоверно выше на базальном уровне ЛЖ, чем на апикальном.

Таблица 11 – Показатели деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ у больных с неосложненной ИБС и ПИКС

	Группа 1 (N = 15)	Группа 2 (N = 15)	<i>p</i>	Группа 1 (N = 15)	Группа 2 (N = 15)	<i>p</i>
Продольная деформация, %				Продольная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	-18,21 (-15,4; -19,1)	-14,1 (-12; -16,4)	*	-1,22 (-1,14; -1,32)	-1,0 (-0,8; -1,1)	**
С	-17,18 (-15,6; -18,6)	-14,15 (-11,4; -15,7)	*	-1,08 (-1,04; -1,28)	-0,92 (-0,7; -1,0)	*
А	-21,55 (-19,7; -26,8)	-18 (-13,6; -22,2)	*	-1,22 (-1,13; -1,74)	-1,12 (-0,9; -1,40)	*
	<i>p</i> <sub>Б-С</sub> – нд; <i>p</i> <sub>Б-А</sub> < 0,02; <i>p</i> <sub>С-А</sub> < 0,01	<i>p</i> <sub>Б-С</sub> нд; <i>p</i> <sub>Б-А</sub> < 0,01; <i>p</i> <sub>С-А</sub> < 0,01	–	нд	нд	–
Циркулярная деформация, %				Циркулярная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	-22,75 (-15,48; -26,28)	-16,12 (-12,9; -18,4)	*	-1,36 (-1,11; -1,64)	-1,17 (-0,97; -1,45)	нд
С	-25,06 (-19,15; -25,91)	-17,75 (-15,8; -19,2)	**	-1,48 (-1,34; -1,59)	-1,21 (-1,0; -1,35)	нд
	нд	нд	–	нд	нд	–
Радиальная деформация, %				Радиальная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	+33,85 (25,57; 41,69)	+33,7 (24,5; 39,4)	нд	+2,34 (2,14; 2,45)	+2,4 (2,0; 2,5)	нд
С	+32,13 (24,0; 40,19)	+32,5 (26,3; 40,23)	нд	+2,00 (1,80; 2,44)	+2,07 (1,69; 2,33)	нд
А	+33,4 (21,4; 38,4)	+30,1 (18,5; 40)	нд	+1,75 (1,44; 1,98)	+1,7 (1,14; 2,24)	нд
	<i>p</i> <sub>1</sub> – нд	<i>p</i> <sub>1</sub> – нд	–	<i>p</i> <sub>Б-С</sub> – нд; <i>p</i> <sub>Б-А</sub> < 0,01; <i>p</i> <sub>С-А</sub> < 0,02	<i>p</i> <sub>Б-С</sub> – нд; <i>p</i> <sub>С-А</sub> < 0,02; <i>p</i> <sub>Б-А</sub> < 0,01	–

**Примечание.** *p*<sub>Б-С</sub>, *p*<sub>Б-А</sub>, *p*<sub>С-А</sub> – достоверность различия между соответствующими уровнями ЛЖ; \* – *p* < 0,05, \*\* – *p* < 0,01, нд – различия недостоверны.

Таким образом, у больных ПИКС в большей степени страдает циркулярная и продольная деформации, а также их скорости. Тогда как радиальная не снижена по сравнению с больными неосложненной ИБС. Скорость радиальной деформации выше в базальном отделе ЛЖ и падает к апикальным сегментам.

Очевидно, при ИМ в большей мере повреждаются волокна, идущие продольно и циркулярно. Напротив, из-за особенностей строения среднего поперечно ориентированного слоя (по отношению к продольным волокнам) некроз и последующее рубцевание отдельных участков не сопровождаются значимым снижением характеризующего его дисфункцию радиального

стрейна. Вероятно, сохранение деформационных характеристик миокарда в радиальном направлении обуславливает компенсацию инотропной функции сердца, предотвращая развитие сердечной недостаточности у включенных в настоящее исследование больных, перенесших ИМ.

#### **4.6.1. Оценка сегментарной сократимости миокарда у больных постинфарктным кардиосклерозом**

Принципиальные соображения по анализу сегментарной сократимости представлены в разд. 2.1 и 4.1. С целью более детального анализа нарушений контрактильной функции ЛЖ, а также исследования механизмов компенсации насосной функции сердца у пациентов группы 2 были выделены сегменты в зоне перенесенного инфаркта миокарда и интактные сегменты, не вовлеченные в патологический процесс. Первые были обозначены как тип **SZ** – сегменты, находившиеся в рубцовой зоне, вторые – как тип **I** – интактные сегменты.

При детальном анализе сегментов и их характеристик типа SZ (73 для продольной, 48 – для циркулярной и 67 – для радиальной деформаций), находившихся в рубцовой зоне и вокруг нее, у 15 пациентов группы 2 установлено, что все значения деформации, а также их скорости существенно уступали соответствующим показателям здоровых лиц (таблица 12).

Значения сегментарной деформации в постинфарктной зоне на базальном, среднем и апикальном уровнях были существенно меньше аналогичных показателей у здоровых лиц: для продольной деформации и скорости деформации – на 57; 54; 41 и 65; 44 и 42 % соответственно; циркулярной деформации – на 67 и 58 %; циркулярной скорости деформации – на 71 и 51 %; радиальной деформации – на 64, 58 и 56 % и скорости радиальной деформации – на 49, 48, 58 % на соответствующих уровнях ЛЖ (рисунок 8).

Таблица 12 – Показатели деформации и скорости деформации миокарда в сегментах типа SZ и аналогичных сегментов у здоровых лиц по уровням ЛЖ

	Здоровые (N = 15)	Группа 2 (N = 15)	<i>p</i>	Здоровые (N = 15)	Группа 2 (N = 15)	<i>p</i>
Продольная деформация, %				Продольная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	-22,06 (-16,47; -25,53) (n = 36)	-9,59 (-4,30; -10,47) (n = 36)	**	-2,06 (-1,20; -2,68) (n = 36)	-0,71 (-0,56; -0,86) (n = 36)	**
С	-20,38 (-16,41; -22,13) (n = 28)	-9,7 (-8,17; -12,16) (n = 28)	**	-1,26 (-0,95; -1,74) (n = 28)	-0,71 (-0,58; -0,81) (n = 28)	**
А	-20,65 (-16,93; -22,78) (n = 9)	-12,07 (-10,61; -12,96) (n = 9)	**	-1,38 (-1,15; -1,56) (n = 9)	-0,8 (-0,73; -0,86) (n = 9)	**
Циркулярная деформация, %				Циркулярная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	-27,77 (-20,82; -32,21) (n = 29)	-9,14 (-7,5; -11,49) (n = 29)	**	-1,72 (-1,5; -1,9) (n = 27)	-0,7 (-0,6; -0,93) (n = 26)	**
С	-26,14 (-22,87; -30,88) (n = 19)	-10,83 (-8,91; -12,65) (n = 19)	**	-1,63 (-1,21; -1,75) (n = 27)	-0,8 (-0,68; -0,91) (n = 28)	**
Радиальная деформация, %				Радиальная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	+34,26 (31,29; 35,35) (n = 26)	+12,38 (8,42; 15,75) (n = 26)	**	+2,42 (2,24; 2,70) (n = 21)	+1,22 (0,96; 1,71) (n = 21)	**
С	+33,36 (30,76; 36,42) (n = 24)	+13,88 (10,32; 18,47) (n = 24)	**	+2,21 (1,95; 2,36) (n = 16)	+1,14 (1; 1,32) (n = 16)	**
А	+33,75 (30,79; 37,02) (n = 17)	+14,78 (8,02; 21,92) (n = 17)	**	+2,12 (1,73; 2,32) (n = 17)	+0,92 (0,91; 1,66) (n = 17)	**

**Примечание.** Значения представлены в виде медианы (Me) и 25-й и 75-й процентилей; Б, С, А – базальный, средний, апикальный уровни ЛЖ; *p* – достоверность различий между парными выборками; *n* – количество сегментов; \*\* *p* < 0,01.

При сравнении сегментов типа I (167 для продольной, 132 – циркулярной и 173 – радиальной деформации) у больных группы 2 (таблица 13) с аналогичными сегментами у здоровых лиц, были получены следующие результаты (рисунок 9).

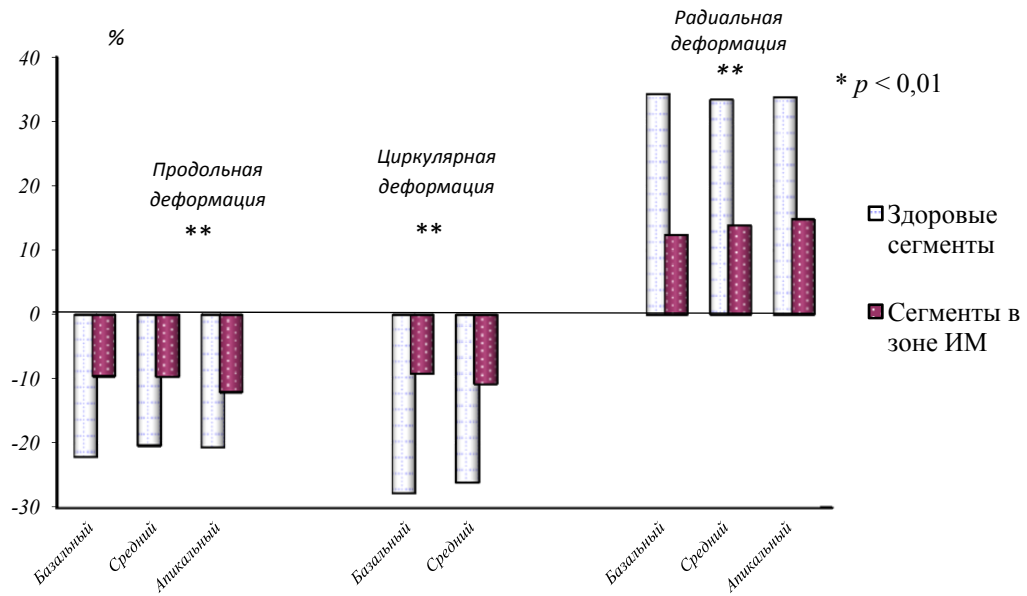


Рисунок 8 – Показатели деформации миокарда сегментов типа SZ в группе 2 и аналогичных сегментов у здоровых лиц по уровням ЛЖ

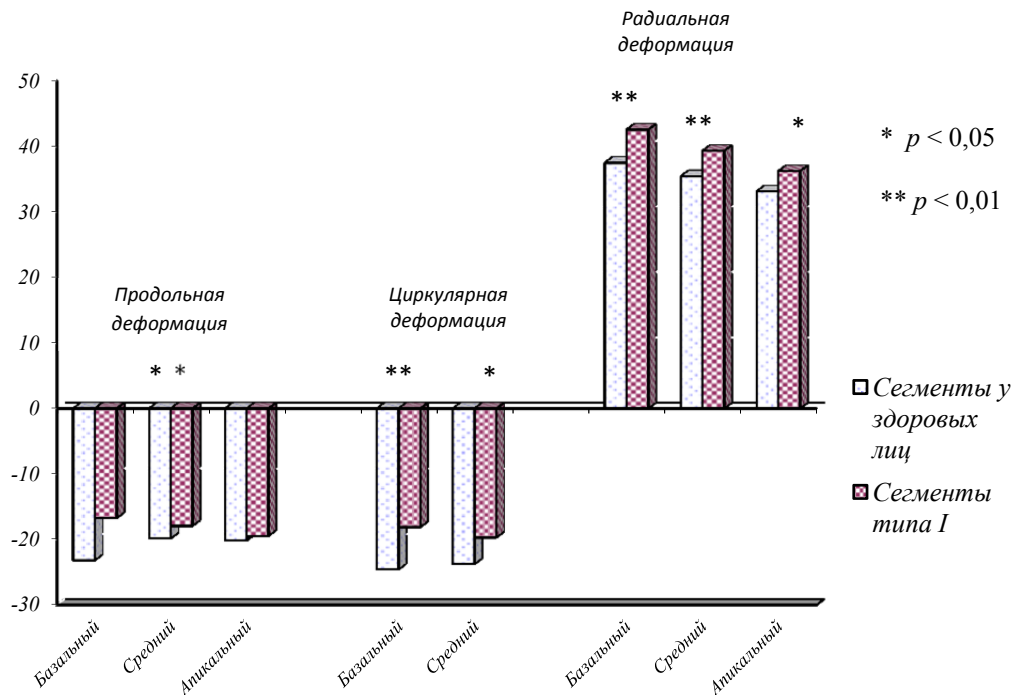


Рисунок 9 – Показатели деформации миокарда сегментов типа I в группе 2 и аналогичных сегментов у здоровых лиц



Таблица 13 – Показатели деформации и скорости деформации миокарда в сегментах типа I и аналогичных сегментов у здоровых лиц по уровням ЛЖ

	Здоровые (N = 15)	Группа 2 (N = 15)	<i>p</i>	Здоровые (N = 15)	Группа 2 (N = 15)	<i>p</i>
Продольная деформация, %				Продольная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	-23,2 (-17,3; -24,6) (n = 54)	-16,7 ± 6,5 (n = 54)	**	-2,11 (-1,3; -2,3) (n = 54)	-1,28 ± 0,8 (n = 54)	**
С	-19,82 (-16,65; -22,44) (n = 62)	-17,92 ± 4,27 (n = 62)	нд	-1,22 (-1,02; -1,6) (n = 62)	-1,3 ± 0,5 (n = 62)	нд
А	-20,15 (-17,44; -24,31) (n = 51)	19,45 ± 4,6 (n = 51)	нд.	-1,38 (-1,15; -1,8) (n = 52)	-1,3 ± 0,32 (n = 51)	нд
Циркулярная деформация, %				Циркулярная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	-24,6 (-19,3; -31,4) (n = 61)	-18,1 ± 6,7 (n = 61)	**	-1,3 ± 0,36 (n = 61)	-1,5 ± 0,38 (n = 61)	нд
С	-23,74 (-22,95; -30,84) (n = 71)	-19,66 ± 4,7 (-8,91; -21,65) (n = 71)	*	-1,3 ± 0,21 (n = 71)	-1,5 ± 0,08 (n = 71)	нд
Радиальная деформация, %				Радиальная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	+37,5 (31,3; 39,9) (n = 64)	+42,54 (26,74; 54,6) (n = 64)	**	+2,4 (2,2; 2,8) (n = 64)	+2,8 (2,13; 3,2) (n = 64)	нд
С	+35,4 (30,16; 36,3) (n = 66)	+39,3 (26,0; 50,0) (n = 66)	**	+2,2 (1,7; 2,4) (n = 66)	+2,3 (1,74; 2,8) (n = 66)	нд
А	+33,1 (29,8; 36,6) (n = 43)	+36,2 (27,4; 46,6) (n = 43)	*	+2,1 (1,52; 2,51) (n = 43)	+1,9 (1,5; 2,5) (n = 43)	нд

**Примечание.** *n* – количество сегментов; *p* – достоверность различий между парными выборками; \* *p* < 0,05, \*\* *p* < 0,01, нд – различия недостоверны.

Продольная деформация сегментов типа I на базальном, среднем и апикальном уровнях была ниже, чем аналогичных сегментов у здоровых лиц на 38, 10 и 3 %; циркулярная – на 26 и 17 % на соответствующих уровнях ЛЖ (рисунок 9). Впрочем, продольная деформация на среднем и апикальном уровне ЛЖ не имела достоверных различий.

Чрезвычайно важно, что радиальная деформация миокарда сегментов типа I у больных с ПИКС была существенно выше, чем в аналогичных сегментах у здоровых людей. Она характеризовалась статистически значимым,

положительным деформационным приростом на базальном, среднем и апикальном уровнях ЛЖ, который составил 13, 11 и 9 % (см. рисунок 9).

Показатели продольной, циркулярной и радиальной скорости деформации миокарда ЛЖ сегментов типа I у больных с ПИКС и аналогичных сегментов здоровых лиц не имели статистически значимого различия, кроме продольной скорости деформации на базальном уровне, значения которой были выше ( $p < 0,05$ ) у здоровых лиц.

#### **4.6.2. Оценка сегментарной сократимости миокарда у больных с неосложненной ИБС и здоровых лиц**

Из общего числа 240-сегментов ЛЖ у больных группы 1 были выделены сегменты тип **DZ** – со сниженными деформационными характеристиками и **N** – нормальные сегменты (без нарушения деформации и скорости деформации миокарда).

Согласно данным литературы, на основании визуальной оценки состояние нормокинеза определяется, если сегмент имеет систолическое утолщение  $>40$  %, гипокинез 10–30 %, акинез  $<10$  % [11]. Поскольку в литературе отсутствуют данные о критериях деформации миокарда, в нашей работе мы сочли возможным считать сегментарную сократимость сниженной, если деформационные показатели у больных с неосложненной ИБС на 40 % и более отличались от нормальных.

Значения деформации и скорости деформации в сегментах типа **DZ** (59 для продольной, 20 – циркулярной и 72 – радиальной деформации) у больных ИБС были достоверно ниже, чем в аналогичных сегментах у здоровых лиц (таблица 14).

У больных группы 1 продольная деформация и ее скорость на базальном, среднем и апикальном уровнях были существенно меньше чем в аналогичных

сегментах у здоровых лиц на 54, 45, 41 % и 61, 39, 36 %, соответственно (таблица 14).

Различия в циркулярной деформации достигали 62 и 61 %, циркулярной скорости деформации – 37 и 49 %; радиальной деформации – 60, 57 и 54 %, скорости радиальной деформации – 47, 49, 37 % на соответствующих уровнях ЛЖ.

Таблица 14 – Показатели деформации и скорости деформации миокарда в сегментах типа DZ и аналогичных у здоровых лиц по уровням ЛЖ

	Здоровые (N = 15)	Группа 1 (N = 15)	<i>p</i>	Здоровые (N = 15)	Группа 1 (N = 15)	<i>p</i>
Продольная деформация, %				Продольная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	-22,75 (-17,85; -25,93) (n = 31)	-10,33 ± 2,44 (n = 31)	**	-2,07 (-1,26; -2,23) (n = 31)	-0,80 ± 0,15 (n = 31)	**
С	-19,82 (-16,41; -22,34) (n = 23)	-10,98 ± 2,78 (n = 23)	**	-1,36 (-0,94; -1,62) (n = 23)	-0,83 ± 0,14 (n = 23)	**
А	-21,33 (-16,43; -23,56) (n = 5)	-12,49 (-11,58; -13,71) (n = 5)	**	-1,39 (-1,16; -1,70) (n = 5)	-0,89 ± 0,08 (n = 5)	**
Циркулярная деформация, %				Циркулярная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	-27,91 (-20,14; -31,44) (n = 18)	-10,53 ± 2,26 (n = 18)	**	-1,72 (-1,53; -1,87) (n = 18)	-0,74 ± 0,15 (n = 18)	**
С	-26,24 (-21,92; -30,88) (n = 5)	-10,32 (-9,12; -11,51) (n = 5)	**	-1,64 (-1,19; -1,71) (n = 5)	-0,83 ± 0,08 (n = 5)	**
Радиальная деформация, %				Радиальная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	+35,21 (29,56; 35,57) (n = 26)	+14,01 (9,09; 16,02) (n = 26)	**	+2,27 (2,10; 2,55) (n = 26)	+1,21 ± 0,20 (n = 26)	**
С	+33,89 (30,16; 36,87) (n = 29)	+14,61 (9,98; 16,85) (n = 29)	**	+2,23 (1,93; 2,39) (n = 29)	+1,13 (0,9; 1,26) (n = 29)	**
А	+33,81 (29,76; 37,13) (n = 17)	+15,55 (11,45; 16,8) (n = 17)	**	+2,00 (1,72; 2,21) (n = 17)	+1,25 (1,06; 1,41) (n = 17)	**

**Примечание.** *n* – количество сегментов; *p* – достоверность различий между парными выборками; \*\* *p* < 0,01.

Таким образом, у больных с доказанной ИБС без ИМ в анамнезе, наряду с сегментами с нормальной сократимостью, имеются сегменты с выраженным снижением всех характеристик контрактильности.

Анализ деформационных характеристик миокарда в сегментах типа N (181 для продольной, 157 – циркулярной и 168 – радиальной деформации) у больных группы 1 в сравнении со здоровыми лицами показал, что циркулярная деформация и скорость деформации миокарда не имела достоверных различий. Значения продольной деформации сегментов N были статистически выше на апикальном уровне ЛЖ, чем в группе здоровых лиц и составляли –23 и –20 %, на базальном и среднем уровнях достоверно не различались. Однако на базальном уровне сегменты N имели статистически более низкую скорость деформации, чем у здоровых людей.

Таблица 15 – Показатели деформации и скорости деформации миокарда в сегментах типа N и аналогичных у здоровых лиц по уровням ЛЖ

	Здоровые (N = 15)	Группа 1 (N = 15)	<i>p</i>	Здоровые (N = 15)	Группа 1 (N = 15)	<i>p</i>
Продольная деформация, %				Продольная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	-23,16 (-17,32; -24,63) (n = 59)	-21,82 ± 2,44 (n = 59)	нд	-2,11 (-1,26; -2,33) (n = 59)	-1,45 (-1,1; -1,56) (n = 59)	**
С	-19,80 (-16,65; -22,44) (n = 67)	-20,18 (-15,49; -23,58) (n = 67)	нд	-1,22 (-1,02; -1,58) (n = 67)	-1,34 (-1,11; -1,46) (n = 67)	нд
А	-20,15 (-17,44; -24,31) (n = 55)	-23,56 (-18,18; -26,7) (n = 55)	*	-1,38 (-1,15; -1,76) (n = 55)	-1,6 (-1,1; -2) (n = 55)	нд
Циркулярная деформация, %				Циркулярная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	-24,56 (-19,32; -31,44) (n = 72)	-23,73 (-19,03; -27,17) (n = 72)	нд	-1,87 (-1,5; -2,05) (n = 72)	-1,52 ± 0,38 (n = 72)	нд
С	-23,74 (-22,95; -30,84) (n = 85)	-21,38 (-9,12; -24,51) (n = 85)	нд	-1,69 (-1,21; -1,83) (n = 85)	-1,53 ± 0,08 (n = 85)	нд
Радиальная деформация, %				Радиальная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	+37,49 (31,29; 39,89) (n = 64)	+41,28 (24,69; 49,6) (n = 64)	**	+2,39 (2,19; 2,84) (n = 64)	+2,57 (1,81; 3,06) (n = 64)	нд
С	+35,43 (30,16; 36,31) (n = 61)	+40,89 (27,34; 48,31) (n = 61)	**	+2,23 (1,76; 2,37) (n = 61)	+2,49 (1,73; 3,14) (n = 61)	нд
А	+33,12 (29,79; 36,62) (n = 43)	+36,96 (28,19; 43,81) (n = 43)	*	+2,11 (1,52; 2,51) (n = 43)	+2,14 (1,76; 2,44) (n = 43)	нд

**Примечание.** *n* – количество сегментов; *p* – достоверность различий между парными выборками; \**p* < 0,05; \*\**p* < 0,01; нд – различия недостоверны.

Радиальная деформация в сегментах N на всех трех уровнях ЛЖ была достоверно выше. Отличие от показателей здоровых лиц составляло 10, 15, 11 % на соответствующих уровнях ЛЖ. Радиальная скорость деформации в группах сравнения статистически не различалась, максимальные значения имела в базальных сегментах, уменьшаясь в апикальном направлении.

Отличие показателей продольной деформации и скорости деформации составили соответственно: 30, 13, 21 % и 13, 4, 26 %. А циркулярной 31, 7 % и 16, 19 %. Показатели радиальной деформации и скорости деформации, не имели статистически значимого различия и разница составила менее 4 % (таблица 16).

Таблица 16 – Показатели деформации и скорости деформации миокарда в сегментах типа N и I у больных групп 1 и 2 по уровням ЛЖ

	Группа 1 (N = 15)	Группа 2 (N = 15)	<i>p</i>	Группа 1 (N = 15)	Группа 2 (N = 15)	<i>p</i>
Продольная деформация, %				Продольная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	-21,82 ± 2,44 ( <i>n</i> = 59)	-16,74 ± 6,53 ( <i>n</i> = 54)	**	-1,45 (-1,1; -1,56) ( <i>n</i> = 59)	-1,28 ± 0,78 ( <i>n</i> = 54)	**
С	-20,18 (-15,49; -23,58) ( <i>n</i> = 67)	-17,92 ± 4,27 ( <i>n</i> = 62)	*	-1,34 (-1,11; 1,36) ( <i>n</i> = 67)	-1,38 ± 0,54 ( <i>n</i> = 62)	**
А	-23,56 (-18,18; 26,7) ( <i>n</i> = 55)	-19,45 ± 4,6 ( <i>n</i> = 51)	**	-1,6 (-1,1; 2) ( <i>n</i> = 55)	-1,27 ± 0,32 ( <i>n</i> = 51)	**
Циркулярная деформация, %				Циркулярная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	-23,73 (-19,03; -27,17) ( <i>n</i> = 72)	-18,10 ± 6,69 ( <i>n</i> = 61)	**	-1,52 ± 0,38 ( <i>n</i> = 72)	-1,33 ± 0,36 ( <i>n</i> = 61)	*
С	-21,08 (-9,12; -24,51) ( <i>n</i> = 85)	-19,66 ± 4,7 (-8,91; -21,65) ( <i>n</i> = 71)	**	-1,53 ± 0,08 ( <i>n</i> = 85)	-1,29 ± 0,21 ( <i>n</i> = 71)	*
Радиальная деформация, %				Радиальная скорость деформации, с <sup>-1</sup>		
Б	+32,3 (24,69; 49,6) ( <i>n</i> = 64)	+35,805 (26,74; 54,62) ( <i>n</i> = 64)	нд	+2,53 (2,13; 3,2) ( <i>n</i> = 64)	+2,5 (2,13; 3,2) ( <i>n</i> = 64)	нд
С	+37,72 (27,34; 48,31) ( <i>n</i> = 61)	+36,65 (26,03; 50,08) ( <i>n</i> = 66)	нд	+2,3 (1,73; 3,14) ( <i>n</i> = 61)	+2,03 (1,74; 2,77) ( <i>n</i> = 66)	нд
А	+35,28 (28,19; 43,8) ( <i>n</i> = 43)	+34,51 (27,44; 46,66) ( <i>n</i> = 43)	нд	+2,16 (1,76; 2,44) ( <i>n</i> = 43)	+1,86 (1,54; 2,46) ( <i>n</i> = 43)	нд

**Примечание.** *n* – количество сегментов; *p* – достоверность различий между парными выборками; \**p* < 0,05; \*\**p* < 0,01; нд – различия недостоверны.

Как видно из данных, представленных в таблице 16, при сравнении I-сегментов у больных ПИКС и без ИМ в анамнезе выявлено, что показатели деформации и скорости деформации миокарда в продольном и циркулярном направлениях имели существенные различия между исследуемыми группами. Важно отметить, что характеристики I-сегментов в радиальном направлении не отличались, что, по-видимому, носит компенсаторный характер контрактальной функции у больных с ПИКС.

#### **4.6.3. Детализированная оценка деформационных характеристик миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом**

В зависимости от имеющихся на ЭКГ изменений больные группы 2 были разделены для дальнейшего анализа на подгруппы с ЭКГ-признаками Q ИМ (2Q) – 9 человек и без таковых (2nonQ) – 6 человек.

Глобальная циркулярная, радиальная деформация и скорость деформации миокарда в подгруппах 2Q, 2nonQ не имели статистически значимых различий. Глобальная продольная деформация была достоверно ниже в группе 2Q:  $p < 0,01$  (14 и 17 %). Показатели глобальной продольной скорости деформации также были ниже в группе 2Q ( $p < 0,05$ ), чем 2nonQ, и составили соответственно  $-0,89$  и  $-1,17 \text{ с}^{-1}$ . Глобальная продольная деформация и скорость деформации были в подгруппе 2nonQ выше на базальном и среднем уровнях ЛЖ и составляли 18, 18,3 %, а в подгруппе 2Q 14,5; 14,4 % ( $p < 0,05$ ). На апикальном уровне ЛЖ различий получено не было.

Оценка деформации и скорости деформации сегментов в рубцовой зоне ИМ показала, что их значения в подгруппе 2Q и 2nonQ не отличались друг от друга. Также не было получено достоверных различий циркулярной и радиальной деформации и скорости деформации в интактных сегментах обеих групп.

Проведенное исследование показало статистически значимые различия глобальной продольной и циркулярной деформационных характеристик у здоровых лиц, больных неосложненной ИБС и ПИКС. Глобальная циркулярная деформация у больных группы 1 была на 14 % ниже, чем у здоровых индивидуумов. Достоверные различия наблюдались при сравнении значений глобальной циркулярной деформации у больных первых трех групп. Показатели глобальной циркулярной деформации в группах 2 и 3 были ниже на 20–25 %, чем в группе 1, и на 30–35 % ниже, чем у здоровых лиц. Глобальная циркулярная скорость деформации имела достоверные различия между группами 1 и 2, 1 и 3, 2 и 4, 3 и 4. Здоровые лица и больные из группы 1, а также больные групп 2 и 3 по данному показателю достоверно не отличались. Глобальная продольная деформация была ниже на 25 % в группе 2 по сравнению со здоровыми лицами. Значимые различия (20,7 %) наблюдались при сравнении группы 3 и здоровых лиц. У пациентов группы 1 значения GLS не отличались от здоровых лиц. Показатели GLSR у пациентов группы 2 были на 21 % ниже, чем у здоровых лиц. Глобальная радиальная деформация и скорость деформации миокарда в исследуемых группах не имела статистически значимых различий. В отличие от продольной и циркулярной деформации, у пациентов с ПИКС радиальная деформация практически не отличалась от здоровых субъектов и различия не превышали 3,4 %. Таким образом, глобальная продольная и циркулярная деформационные характеристики у пациентов ПИКС достоверно ниже, чем у здоровых и больных ИБС. Сравнение деформационных показателей миокарда ЛЖ у больных ИБС и здоровых лиц выявило существенные различия для продольной и циркулярной деформации, а также скорости деформации на базальном и среднем уровнях ЛЖ. Характеристики радиальной деформации на базальном, среднем и апикальном уровнях ЛЖ и не имели статистически значимых различий по уровням как внутри групп, так и между ними. У здоровых лиц продольная деформация миокарда была значительно выше на базальном и среднем уровнях ЛЖ, чем у

больных ИБС на 29 и 20 % соответственно. Показатели циркулярной деформации у больных ИБС на базальном и среднем уровнях ЛЖ были ниже, чем у здоровых людей на 34 и 27 % соответственно.

В нашем исследовании мы разделили сегменты ЛЖ у больных ИБС, перенесших задний ИМ: на сегменты в зоне ИМ (SZ) и интактные сегменты (I). Это позволило получить объективные данные деформации зон, в которых был ИМ и где он отсутствовал. Данное обстоятельство в значительной мере расширяет возможности неинвазивной ЭхоКГ диагностики.

Выделение сегментов типа DZ и SZ позволило на сегментарном уровне детально проанализировать изменения деформационных характеристик миокарда ЛЖ, характерные для неосложненной ИБС и ПИКС. При анализе сегментов у больных групп 1 и 2 выявлено значимое снижение характеристик в сегментах типа DZ – первой и SZ – второй группы. Наряду с этим получено увеличение радиальной деформации и скорости деформации в сегментах типа I у больных ПИКС и N – у лиц с неосложненным течением ИБС.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных неосложненной ИБС и ПИКС отмечалось значимое снижение показателей контрактильности в продольном и циркулярном направлении на базальном и среднем уровнях ЛЖ и они были существенно ниже аналогичных у здоровых индивидуумов.

Кроме того, полученные показатели миокардиальной деформации сегментов у больных ПИКС характеризовались не нулевой, а значительно сниженной деформацией. Эти значения для всех видов деформационных характеристик были меньше аналогичных показателей в нормальных сегментах у здоровых лиц. Наиболее низкие значения наблюдались на базальном и среднем уровне ЛЖ. Этот факт объясняется тем, что локализация заднего ИМ была преимущественно на соответствующих уровнях ЛЖ (базальный и средний). Наличие миокардиальной деформации в сегментах у больных ПИКС, возможно, показывает потенциальную жизнеспособность миокарда. Данный



факт имеет большое прогностическое значение, так как выявление дисфункцирующего, но жизнеспособного миокарда у пациентов с глобальной систолической дисфункцией оправдывает риск хирургической реваскуляризации, а также ассоциируется с возможностью улучшения насосной функции ЛЖ и, как следствие, должно положительным образом отразиться на прогнозе и качестве жизни данной категории пациентов.

## **Глава 5**

# **РЕЗУЛЬТАТЫ 24-НЕДЕЛЬНОЙ АГРЕССИВНОЙ СТАТИНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С НЕОСЛОЖНЕННОЙ ИБС И ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ**

Несмотря на доказанную эффективность статинотерапии, только треть пациентов из группы высокого риска достигает целевых уровней ХС ЛПНП [15]. Результаты прошедших широкомасштабных клинических исследований [28, 64, 86, 91, 113, 124, 153, 155] доказывают необходимость внедрения в клиническую практику новых подходов к лечению пациентов с осложненной ИБС. Согласно национальным и европейским рекомендациям по лечению атеросклероза отмечается тенденция к более агрессивному лечению больных с гиперлипидемией, особенно относящихся к группе высокого риска [11].

### **5.1. Динамика биохимических показателей у больных ИБС на фоне 24-недельной терапии аторвастатином**

В соответствии с дизайном исследования 45 больных ИБС были разделены на три сопоставимые группы (см. разд. 4.1). Пациентам групп 1 и 2 в дополнение к стандартному медикаментозному лечению ИБС проводилась агрессивная терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут. на протяжении 6 месяцев. Больным группы 3 (группа контроля) также была рекомендована терапия аторвастатином с разъяснением целесообразности постоянного приема, однако эти больные аторвастатином не обеспечивались. При визитах пациентов группы 3 и телефонных контактах с ними установлено, что все 15 больных принимали различные дженерики аторвастатина в дозе 10 мг/сут. У всех, без исключения, пациентов групп 1 и 2 отмечалась хорошая переносимость статинотерапии. Не отмечалось нежелательных явлений, которые могли бы повлечь отказ от лечения. На каждом из визитов проводилась оценка

приверженности к лечению, которая по результатам 24-недельного наблюдения составила в трех группах соответственно: 98, 100 и 94 %.

Через 24 недели по протоколу завершили исследование 40 пациентов (87,5 %) из числа включенных в исследование. Выбыло 5 человек (12,5 %): четыре пациента группы 1 – из-за низкой приверженности к статинотерапии и один из группы 2, в связи с направлением на плановое оперативное лечение (АКШ).

Эффективность статинотерапии оценивали по динамике ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ. Несмотря на то, что все пациенты принимали статины до включения в настоящее исследование, значения ОХС и ХС ЛПНП были выше целевых показателей, рекомендованных для больных ИБС, которые составляют <4,5 ммоль/л для ОХС и <2,5 ммоль/л для ЛПНП (при неосложненной ИБС), <1,8 ммоль/л у больных с ПИКС [27]. На фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут. в группах 1 и 2 отмечалось статистически значимое снижение уровня ОХС (таблица 17). Целевые значения были достигнуты уже на втором месяце терапии в обеих группах наблюдения.

Таблица 17 – Показатели общего холестерина на фоне терапии аторвастатином

Группа	Неделя							$p_{0-6 \text{ мес}}$
	0	4	8	12	16	20	24	
Группа 1 ( $n = 11$ )	5,86 ± 1,36	4,54 ± 0,88	4,11 ± 0,84	3,99 ± 0,87	3,92 ± 0,65	3,87 ± 0,47	3,91 ± 0,54	$p < 0,05$
Группа 2 ( $n = 14$ )	5,81 ± 1,60	4,35 ± 1,41	4,26 ± 0,91	4,35 ± 1,36	3,93 ± 0,92	4,40 ± 1,66	4,34 ± 1,12	$p < 0,05$
Группа 3 ( $n = 15$ )	5,76 ± 1,41	4,79 ± 1,36	4,66 ± 1,10	4,80 ± 1,12	5,06 ± 0,96	5,21 ± 0,88	5,08 ± 0,93	нд
$p_1$	нд	нд	нд	нд	$p_{1-3}^*;_{2-3}^*$	$p_{1-3}^*$	$p_{1-3}^*$	–

**Примечание.** При нормальном распределении значения представлены в виде  $M \pm SD$ ;  $p_1$  – достоверность различий по тесту ANOVA для более чем двух переменных; \*  $p < 0,05$ ; нд – различия недостоверны.

Максимальное снижение ОХС в группе 1 отмечалось после 5 месяцев, а в группе 2 после 4 месяцев лечения высокими дозами аторвастатина. Однако начиная с 20 недели у больных группы 2 имелась тенденция к некоторому увеличению уровня ОХС.

Представленные на рисунке 10 данные свидетельствуют о том, что значения общего холестерина за 6 месяцев терапии в группе 3 не достигали целевого уровня и не имели статистически значимого различия через 24 недели. После 16 недель терапии в группах 1 и 2 значения ОХС были достоверно ниже, чем в группе 3.

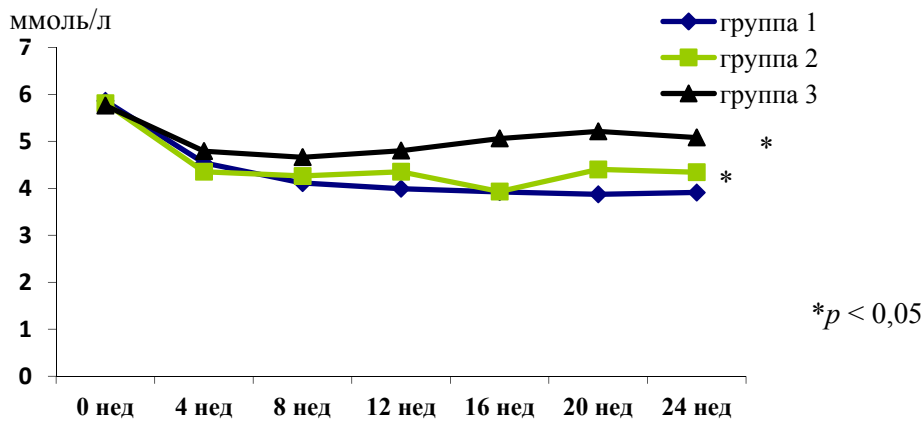


Рисунок 10 – Динамика показателей ОХС на фоне 24-недельной статинотерапии

В группе 1 за 24 недели лечения отмечалось наибольшее снижение уровня ОХС по сравнению с группами 2 и 3; и составило 31,2, 25,2 и 13,1 % соответственно. Таким образом, агрессивная терапия аторвастатином позволила снизить значения ОХС и достигнуть рекомендованных целевых уровней.

### 5.1.2. Влияние 24-недельной терапии аторвастатином на уровень ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ

Анализ уровня ХС ЛПНП до лечения показал, что их значения во всех группах значительно выше целевых уровней, которые составляют <2,5 ммоль/л

при неосложненной ИБС и менее 1,8 ммоль/л для пациентов из группы высокого риска [14].

Таблица 18 – Показатели ХС ЛПНП на фоне терапии аторвастатином

Группа	Недели							p <sub>0-6 мес</sub>
	0	4	8	12	16	20	24	
Группа 1 (n = 11)	4,04 ± 1,07	2,75 ± 0,8	2,23 ± 0,87	2,21 ± 0,79	2,31 ± 0,61	2,14 ± 0,32	2,21 ± 0,30	p < 0,005
Группа 2 (n = 14)	3,87 ± 1,07	2,61 ± 1,24	2,50 ± 0,96	2,62 ± 1,16	2,27 ± 0,75	2,49 ± 1,17	2,51 ± 0,96	p < 0,005
Группа 3 (n = 15)	4,01 ± 1,25	3,70 ± 1,10	3,56 ± 1,05	3,34 ± 0,88	3,35 ± 0,90	3,10 ± 0,79	3,07 ± 0,61	p < 0,05
p <sub>1</sub>	нд	p <sub>1-3</sub> *	p <sub>1-3</sub> *; 2-3*	p <sub>1-3</sub> *	p <sub>1-3</sub> *; 2-3*	p <sub>1-3</sub> *	p <sub>1-3</sub> *	–

**Примечание.** При нормальном распределении значения представлены в виде M ± SD; p<sub>1</sub> – достоверность различий по тесту ANOVA для более чем двух переменных; \* p < 0,05; нд – различия недостоверны (p > 0,05).

На фоне 24-недельной терапии аторвастатином отмечалось статистически значимое снижение уровня ХС ЛПНП во всех трех группах (таблица 18). Однако целевые уровни ХС ЛПНП были достигнуты только в группах пациентов получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут. Так, в группе 1 все пациенты достигли целевых значений ХС ЛПНП, в группе 2 – 60 % (n = 9).

В настоящем исследовании целевые уровни ХС ЛПНП (<2,5 ммоль/л) в группах 1 и 2 были достигнуты уже после 8 недель терапии и сохранялись до окончания наблюдения (рисунок 11).

Максимальное снижение ХС ЛПНП в группе 1 отмечалось после 20 недель лечения и составило 47 %, а через 24 недели – 45,5 %. Аналогичная динамика наблюдалась и в группе 2 сравнения. Максимальное уменьшение выявлено после 16 недель терапии (на 41,3 %), а затем произошло незначимое

увеличение этого показателя (до 35,4 %) на 24 неделе лечения. В группе 3 происходило постепенное снижение ХС ЛПНП, через 24 недели терапии достигавшее 23 %.

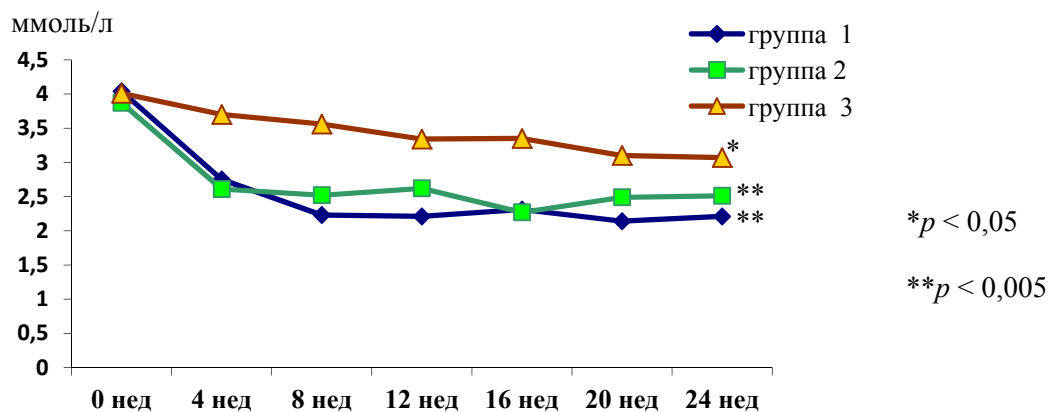


Рисунок 11 – Динамика показателей ХС ЛПНП на фоне 24-недельной терапии аторвастатином в различных дозах

Таким образом, аторвастатин в дозе 80 мг/сут., благодаря своей высокой гиполипидемической активности, способен эффективно снижать уровень ХС ЛПНП, что позволяет достигать целевых значений у большинства больных ИБС.

В ряде исследований показано, что применение высоких доз аторвастатина может приводить к незначительному снижению уровня ХС ЛПВП.

В проведенном исследовании не получено достоверной динамики ХС ЛПВП ни в одной из групп сравнения и между ними. Во всех группах выявлена некоторая тенденция к незначительному повышению ХС ЛПВП (рисунок 12).

Согласно данным таблицы 19 нормальные исходные значения ТГ наблюдались только в группе 1, а в группах 2 и 3 показатели были выше рекомендуемой нормы.

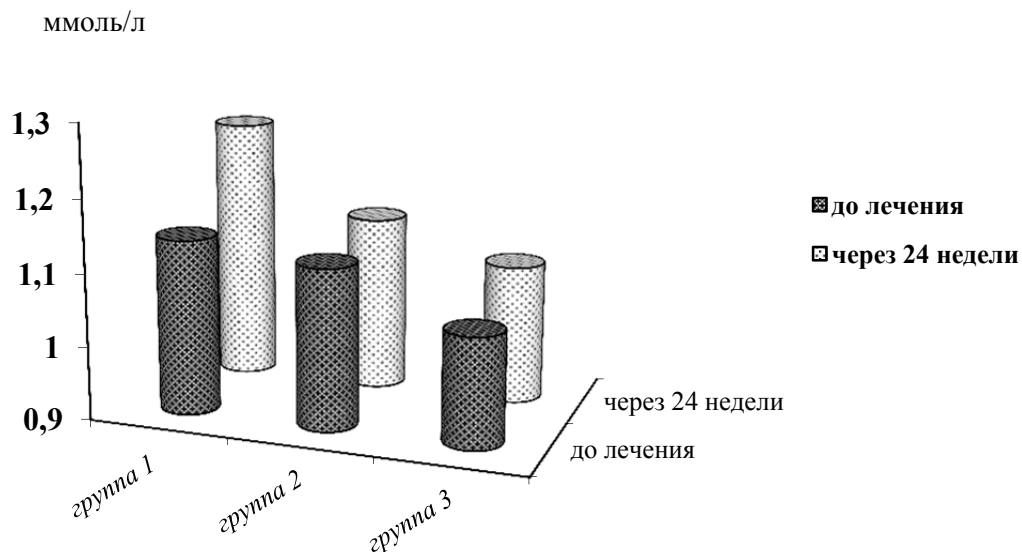


Рисунок 12 – Динамика ХС ЛПВП на фоне 24-недельной терапии аторвастатином

Таблица 19 – Показатели ТГ на фоне терапии аторвастатином

Группа	Неделя							Р <sub>0-6 мес</sub>
	0	4	8	12	16	20	24	
Группа 1 (n = 11)	1.43 (1,05; 1,69)	1,23 (0,82; 1,47)	1,30 (0,8; 1,57)	1,19 (0,8; 1,56)	0,89 (0,68; 1,08)	0,92 (0,53; 1,4)	0,94 (0,71; 1,28)	нд
Группа 2 (n = 14)	1,80 (1,2; 2,15)	1,97 (0,77; 2,35)	1,79 (1,13; 2,84)	1,62 (0,99; 1,97)	1,42 (0,95; 1,6)	1,42 (0,95; 1,6)	1,48 (1,06; 1,78)	нд
Группа 3(n = 15)	1,97 (1,4; 2,31)	1,9 (1,2; 2,25)	1,88 (1,18; 2,61)	1,90 (1,20; 2,10)	1,77 (1,20; 2,12)	1,80 (1,19; 2,30)	1,70 (1,09; 2,12)	нд
Р <sub>1</sub>	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	–

**Примечание.** Если распределение носило асимметричный характер, то значения представляли в виде медианы (Me) и 25-й и 75-й перцентилей; нд – различия недостоверны ( $p > 0,05$ ).

На фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут. в группе 1 отмечалось существенное снижение уровня ТГ на 34,2 %; в группе 2 после 8 недель терапии у 66,6 % ( $n = 10$ ) больных наблюдалось достижение целевых уровней ТГ, а снижение по группе в целом после 24 недель терапии составило 17,7 %. В группе контроля за время лечения происходило более медленное снижение ТГ по сравнению с группами 1 и 2. По окончании исследования целевых

уровней достигли 46,6 % ( $n = 10$ ) больных, а общее снижение уровня ТГ за 24 недели лечения составило 13,7 %.

Полученные результаты подтверждают высокую гиполипидемическую активность аторвастатина. Несомненно, применение максимальных дозировок позволяет за короткое время получить достаточно выраженное снижение ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и, более того, достигнуть целевых уровней вышеописанных показателей. Терапия высокими дозами способствует в некоторой степени повышению ХС ЛПВП. В проведенном исследовании отмечался дозозависимый эффект – «чем выше доза, тем больше степень снижения липидного спектра». Так, у больных групп 1 и 2 динамика уровней ОХС, ХС ЛПНП, ТГ была почти в 2 раза больше, чем в группе контроля.

### **5.1.3. Динамика показателей АЛТ, АСТ, КФК и СРБ на протяжении 24-недельной терапии аторвастатином**

Для контроля и оценки безопасности агрессивной терапии аторвастатином 80 мг/сут. оценивались значения АЛТ и АСТ, характеризующие функции печени, и фермент КФК, отражающий повреждение клеток скелетной мускулатуры [207]. Эти показатели, согласно национальным рекомендациям необходимо оценивать 1 раз в 3 месяца, но, учитывая агрессивную стратегию лечения, в настоящем исследовании проводили ежемесячный контроль.

До начала лечения у всех пациентов исследуемых групп показатели не превышали ВГН. На протяжении 24 недель лечения у 20 % ( $n = 2$ ) пациентов группы 1 было зарегистрировано увеличение АЛТ, которое не превышало 3 ВГН. В группе 2 у 53 % ( $n = 8$ ) больных также имелось повышение АЛТ не более 2 ВГН. У 3 человек повышение возникло на первом месяце терапии и на четвертом месяце произошло снижение уровня АЛТ. У 5 пациентов увеличение, зарегистрированное на втором и третьем месяце лечения, сохранялось до конца терапии. Повышение АСТ в данной группе у 3 больных, началось со второго и третьего месяца лечения и сохранялось до завершения



терапии только у 1 пациента. Все изменения не достигали 3 ВГН, поэтому не потребовали отмены исследуемого препарата. Изменений АЛТ в группе 3, АСТ в группах 1 и 3 не наблюдали.

Повышение КФК зарегистрировано у 50 % ( $n = 5$ ) группы 1 и 33,3 % ( $n = 5$ ) пациентов группы 2. Увеличение КФК не превышало 3 ВГН и не требовало отмены препарата.

Таким образом, агрессивная терапия аторвастатином в течение 6 месяцев показала не только свою высокую эффективность, но и достаточную безопасность. В нашем исследовании отсутствовали больные, у которых потребовалась бы отмена статинотерапии из-за развития побочных эффектов.

В последнее время появились сведения, что СРБ является не только маркером повышенного риска вследствие развития воспаления в стенке сосуда, но и достаточно активным участником процессов атерогенеза. Поэтому снижение его уровня – одна из ключевых целей патогенетического лечения атеротромбоза [41, 49].

В настоящем исследовании проводилась сравнительная оценка уровня СРБ до и после лечения аторвастатином в дозе 80 мг/сут. Исходно значения выше ВГН отмечались в группе 2, в группах 1 и 3 значения были на ВГН. В обеих группах агрессивной терапии отмечалось статистически значимое снижение СРБ (рисунок 13).

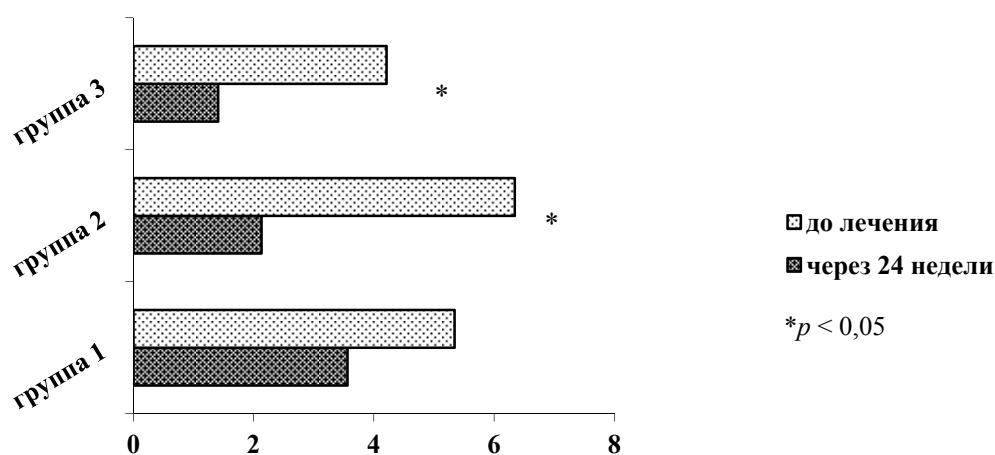


Рисунок 13 – Динамика СРБ на фоне 24-недельной терапии аторвастатином

На фоне лечения СРБ существенно снизился во всех группах на 66,5; 66,4 и 33,3 % соответственно. Полученные результаты показывают, что агрессивная терапия аторвастатином способна оказывать выраженное действие на провоспалительные маркеры. В отношении СРБ также прослеживается дозозависимый эффект.

Как показало настоящее исследование, применение высоких доз аторвастатина характеризуется безопасностью, приводит к значимому снижению и достижению целевых значений ОХС и ХС ЛПНП, способствует снижению активности провоспалительных маркеров, препятствуя тем самым развитию острых клинических состояний.

## **5.2. Оценка качества жизни больных на фоне терапии аторвастатином**

Клиническая оценка эффективности статинотерапии весьма затруднительна, так как не является симптом-связанной, в отличие от терапии  $\beta$ -блокаторами, нитратами, антигипертензивными средствами. Поэтому эффективность статинотерапии в рандомизированных клинических исследованиях оценивается по конечным точкам (инфаркт миокарда, нефатальный инфаркт миокарда и др.) [49].

Для оценки качества жизни включенных в исследование больных с осложненной и неосложненной формами ИБС в настоящем исследовании был использован Сиэтлский вопросник (SAQ) оценки качества жизни больных стенокардией, который больные заполняли до лечения и по его окончании [100].

После 24-недельной терапии аторвастатином наблюдалось увеличение шкалы самооценки в группе 1 на 13,2 %, в группе 2 – на 10,4 % и группе 3 – на 3,2 %.

Результаты повторного опроса не показали статистически значимого улучшения качества жизни пациентов за время лечения. Однако при детальном

анализе внутри исследуемых групп выявлена тенденция к увеличению толерантности к физической нагрузке<sup>1</sup> у 45,4 % ( $n = 5$ ) пациентов группы 1; количество баллов по вопросам, отражающим физическую активность, через 24 недели лечения достоверно уменьшилось на 20,4 % (рисунок 14).

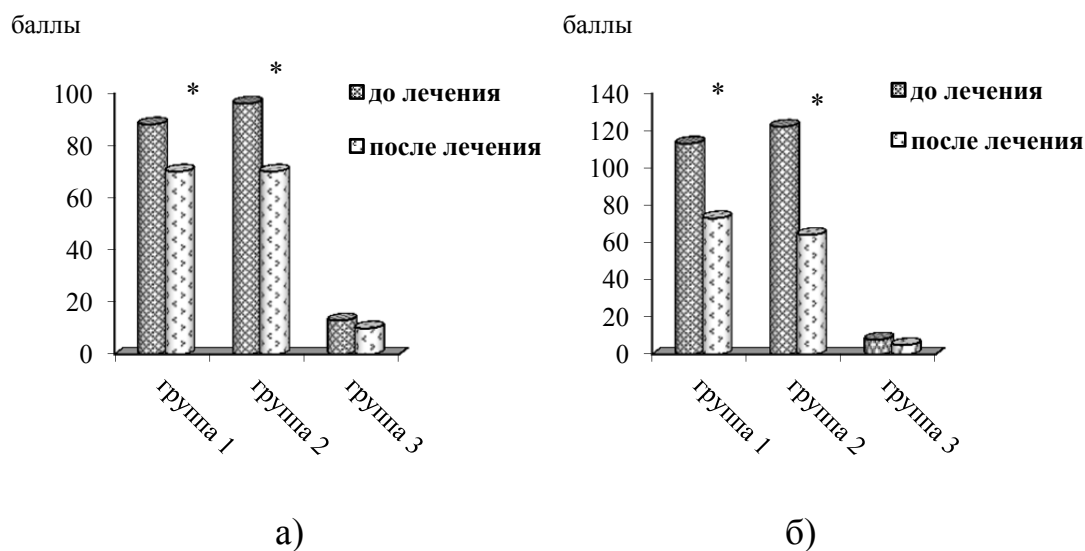


Рисунок 14 – Динамика снижения баллов по вопросам отражающим толерантность к физической нагрузке (а) и характеризующим частоту возникновения приступов стенокардии, кратность приема приема антиангинальных препаратов (б) на фоне 24-недельной терапии аторвастатином; \* –  $p < 0,05$

В группе 2 также отмечалось статистически значимое уменьшение количества баллов у 53,3 % ( $n = 8$ ) пациентов на 27 %. В группе 3 только один пациент имел тенденцию к увеличению толерантности к физической нагрузке.

По вопросам, характеризующим частоту возникновения приступов стенокардии, кратности приема нитратов за последние 4 недели, пациенты групп 1 и 2 сравнения имели достоверное снижение баллов. В группе 1 – 81,8 % ( $n = 9$ ), в группе 2 – 66,6 % ( $n = 10$ ) и в группе 3 – 13,3 %

<sup>1</sup> Согласно сизтлскому вопроснику (SAQ) оценки качества жизни больных стенокардией, низкой толерантности к физической нагрузке соответствует максимальное количество баллов и, напротив, минимальный балл отражает максимальную переносимость физических нагрузок.

( $n = 2$ ) пациентов после 24-недельной терапии статинами отметили уменьшение приступов стенокардии и частоты случаев использования нитроглицерина. Во всех трех группах сравнения уменьшение общего количества баллов у больных, отметивших положительную клиническую динамику, составило 35,3; 47,5 и 25 % соответственно. У других пациентов из групп сравнения не отмечалось динамики, в том числе и отрицательной.

За 24-недельный период исследования не зарегистрировано случаев ухудшения состояния больных, включая развитие острой коронарной недостаточности. У подавляющего большинства лиц, получавших максимальную дозировку аторвастатина, отмечались: улучшение оценки самочувствия, тенденция к росту толерантности к физической нагрузке, снижение количества приступов стенокардии и частоты приема нитроглицерина. Вероятно, вышеописанные эффекты могут быть связаны с малоизученным плейотропным антиишемическим действием аторвастатина [14].

### **5.3. Сравнительный анализ диагностической КАГ на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут.**

По протоколу исследования после окончания лечения всем больным, получающим максимальную дозу аторвастатина 80 мг/сут., планировалось выполнение повторной КАГ. Из завершивших исследование (83,3 %) 25 пациентов подписали информированное согласие на проведение повторной КАГ 15 (60 %).

Результаты КАГ подвергались детальному компьютерному и визуальному сравнению с исходными данными, для чего привлекались несколько квалифицированных специалистов<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Выражаю благодарность заведующему отделением рентгенхирургии врачу-рентгенхирургу И. Б. Илясову, врачам-рентгенхирургам И. С. Федорову и Д. В. Смагину, оказавшим помощь в проведении и анализе диагностических КАГ.

Доступный нам метод оценки коронарного русла показал полное отсутствие негативной динамики коронарного атеросклероза спустя 6 месяцев после начала лечения. Отсутствовали, однако, и признаки регресса имевшихся стенозов (см. разд. 4.2). К сожалению, материально-техническая база больницы не позволила оценить изменения морфологической структуры бляшек и произвести расчет их площади.

Как показали крупномасштабные исследования REVERSAL, ESTABLISH и ASTEROID с применением внутрисосудистого ультразвука высокого разрешения, длительный прием высоких дозировок аторвастатина позволяет не только замедлять развитие, но и уменьшать размер уже существующей атеросклеротической бляшки [14, 50, 153, 158, 179]. Исследование AVERT показало, что эффективность лечения больных стабильной ИБС путем интенсивного снижения уровня ХС ЛПНП не уступает по прогнозу ангиопластике [14].

Основываясь на таких крупных исследованиях, есть основания полагать, что структурные изменения бляшек все же произошли, что косвенно подтверждается улучшением качества жизни больных, описанию чего был посвящен предыдущий раздел.

#### **5.4. Влияние агрессивной терапии аторвастатином на деформационные характеристики миокарда ЛЖ**

После завершения лечения всем пациентам проводилось повторное исследование деформации и скорости деформации миокарда ультразвуковым методом двухмерного стрейна.

На фоне 24-недельной терапии аторвастатином в группах 1 и 2 отмечалось некоторое уменьшение показателей глобальной продольной и циркулярной деформации (GLS/GCS), однако это явление не достигало уровня статистической значимости. Тогда как в группе больных с неосложненной ИБС (группа 1) после лечения произошло значимое увеличение глобальной радиальной деформации (GRS) на 26 % ( $p < 0,05$ ). Глобальная радиальная

скорость деформации (GRSR) миокарда в исследуемых группах, а также все виды глобальной деформации (GS) миокарда и глобальной скорости деформации (GSR) миокарда в группе контроля не изменились за время наблюдения.

При сравнении показателей деформации и скорости деформации миокарда на базальном, среднем и апикальном уровнях до и после лечения в исследуемых группах не было получено статистических различий (таблица 20).

Таблица 20 – Деформационные характеристики миокарда ЛЖ после 24-недельной терапии аторвастатином

	До	После	До	После	До	После	До	После
	лечения	лечения	лечения	лечения	лечения	лечения	лечения	лечения
	(n = 15)	(n = 11)	(n = 15)	(n = 14)	(n = 15)	(n = 11)	(n = 15)	(n = 14)
	Группа 1		Группа 2		Группа 1		Группа 2	
	Продольная деформация, %				Продольная скорость деформации, с <sup>-1</sup>			
Б	-18,21 (-15,4; -19,1)	-17,3 ± 2,1 нд	-14,1 (-12; -16,4)	-12,97 ± 2,8 нд	-1,22 (1,14; 1,32)	-1,22 ± 0,19 нд	-1,0 (-0,8; -1,1)	-1,01 ± 0,16 нд
С	-17,18 (-15,6; -18,6)	-17,37 ± 1,9 нд	-14,15 (-11,4; -15,7)	-15,10 (-10,4; -16,9) нд	-1,08 (-1,04; -1,28)	-1,13 ± 0,12 нд	-0,92 (-0,7; -1,0)	-0,90 ± 0,15 нд
А	-21,55 (-19,7; -26,8)	-20,7 ± 4,2 нд	-18 (-13,6; -22,2)	-18,0 (-14,0; -20,7) нд	-1,22 (-1,13; -1,7)	-1,28 ± 0,36 нд	-1,12 (-0,9; -1,40)	-1,13 ± 0,28 нд
	Циркулярная деформация, %				Циркулярная скорость деформации, с <sup>-1</sup>			
Б	-22,75 (-15,4; -26,2)	-22,6 (-14,9; -27,3) нд	-16,12 (-12,9; -18,4)	-15,39 (-8,9; -16,12) нд	-1,36 (-1,11; - 1,64)	-1,34 (-1,16; -1,64) нд	-1,17 (-0,97; -1,45)	-1,05 (-0,67; -1,18) нд
С	-25,06 (-19,1; -25,9)	-22,8 (-18,3; 24,7) нд	-17,75 (-15,8; -19,2)	-14,1 (-11,1; -16,2) нд	-1,48 (-1,34; -1,5)	-1,3 (-1,2; -1,5) нд	-1,21 (-1,0; -1,35)	-0,85 (-0,75; -1,03) нд
	Радиальная деформация, %				Радиальная скорость деформации, с <sup>-1</sup>			
Б	+33,85 (25,5; 41,6)	+42,4 (39,1; 53,5) *	+33,7 (24,5; 39,4)	+30,4 (29,2; 37,5) нд	+2,34 (2,14; 2,45)	+2,15 ± 0,31 нд	+2,4 (2,0; 2,5)	+2,06 (1,90; 2,16) нд
С	+32,13 (24,0; 40,19)	+38,74 (33,6; 51,5) нд	+32,5 (26,3; 40,23)	+34,1 (27,5; 41,3) нд	+2,00 (1,80; 2,44)	+2,45 ± 0,36 нд	+2,07 (1,69; 2,33)	+2,56 ± 0,49 нд
А	+33,4 (21,4; 38,4)	+39,2 (32,3; 43,0) нд	+30,1 (18,5; 40)	+32,7 (24,6; 40,4) нд	+1,75 (1,44; 1,98)	+1,93 ± 0,25 нд	+1,7 (1,14; 2,24)	+1,84 ± 0,45 нд

**Примечание.** Б, С, А – базальный, средний, апикальный уровни ЛЖ. При нормальном распределении значения представлены в виде  $M \pm SD$ , при асимметричном распределении – в виде медианы (Me) и 25-й и 75-й процентилей; нд – различия недостоверны,  $*p < 0,05$ .

Исключение составляет радиальная деформация на базальном уровне у пациентов группы 1, увеличившаяся на 25 % ( $p < 0,05$ ). Кроме этого, в группе 1 был недостоверный положительный прирост радиальной деформации, который составил на среднем и апикальном уровнях 20 и 17 % соответственно.

#### **5.4.1. Оценка сегментарной сократимости миокарда на фоне терапии аторвастатином при неосложненной ИБС**

При повторном анализе после 24-недельной терапии сегментов типа N и DZ у пациентов группы 1 (таблица 21) установлено, что в сегментах типа N продольная, циркулярная деформации и скорость деформации достоверно не изменились. Следует отметить, что в данных сегментах имелась тенденция к незначительному уменьшению продольной деформации миокарда на всех трех уровнях ЛЖ, а также циркулярной деформации на базальном уровне. На фоне лечения радиальная деформация в сегментах N увеличилась на всех уровнях ЛЖ, но достоверные различия ( $p < 0,05$ ) отмечались только в базальном отделе. Положительный деформационный прирост составил на базальном, среднем и апикальном уровнях ЛЖ 43, 18 и 18 % соответственно.

В сегментах DZ продольная и циркулярная деформации и скорости деформации миокарда на базальном уровне, а также радиальная деформация на базальном и апикальном уровнях ЛЖ достоверно увеличились. Важно отметить, что скорость радиальной деформации увеличилась на всех уровнях. На базальном и среднем уровнях ЛЖ продольная деформация имела тенденцию к увеличению. Значения продольной скорости деформации после лечения имели различия на базальном уровне ЛЖ. В сегментах DZ отмечалось достоверное увеличение деформации на базальном уровне для продольной и циркулярной деформации, базальном и апикальном уровнях для радиальной.

Скорость продольной деформации также имела тенденцию к увеличению, но значимое повышение было получено только на базальном уровне ЛЖ.

Таблица 21 – Динамика деформационных характеристик миокарда после лечения аторвастатином в сегментах типа N и DZ при неосложненной ИБС

	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	тип N		тип DZ		тип N		тип DZ		
	Продольная деформация, %				Продольная скорость деформации, с <sup>-1</sup>				
Б	-21,82 ± 2,44 (n = 58)	-19,9 (-15,1;-25,1) нд	-10,33 ± 2,44 (n = 31)	-12,18 (-9,2;-13,3) *	-1,27 ± 0,4 нд	-1,45 (-1,1;-1,56) (n = 69)	-0,80 ± 0,15 (n = 21)	-1,36 ± 0,4 *	
С	-20,18 (-15,49;-23,58) (n = 64)	-18,3 (-15,9;-22,0) нд	-10,98 ± 2,78 (n = 23)	-13,0 ± 3,1 нд	-1,34 (-1,11;-1,46) (n = 53)	-1,25 ± 0,3 нд	-0,83 ± 0,14 (n = 38)	-0,90 ± 0,2 Нд	
А	-23,56 (-18,18;-26,7) (n = 63)	-21,12 (-17,8;-25,0) нд	-12,49 (-11,58;-13,71) (n = 5)	-12,71 ± 2,03 нд	-1,6 (-1,1;-2) (n = 47)	-1,27 (-1,0;-1,6) нд	-0,89 ± 0,08 (n = 14)	-0,97 ± 0,2 нд	
Циркулярная деформация, %				Циркулярная скорость деформации, с <sup>-1</sup>					
Б	-23,73 (-19,03;-27,17) (n = 72)	-22,9 ± 7,0 нд	-10,53 ± 2,26 (n = 18)	13,44 (10,2; 19,5) *	-1,52 ± 0,38 (n = 75)	-1,57 ± 0,53 нд	-0,74 ± 0,15 (n = 15)	1,0 (0,88; 1,31) *	
С	-21,08 (-9,12;-24,51) (n = 88)	-22,1 (16,1; 26,4) нд	-10,32 (-9,12;-11,51) (n = 2)	-11,1 (-8,8;-13,4) нд	-1,53 ± 0,08 (n = 75)	-1,39 ± 0,45 нд	-0,83 ± 0,08 (n = 62)	-1,04 (-0,85;-1,23) нд	
Радиальная деформация, %				Радиальная скорость деформации, с <sup>-1</sup>					
Б	+32,3 (24,69; 49,6) (n = 64)	+46,2 (29,2; 64,2) *	+14,01 (9,09; 16,02) (n = 26)	+22,36 (14,7; 52,8) *	+2,53 (2,13; 3,2) (n = 70)	+2,3 (1,9; 2,8) нд	+1,21 ± 0,2 (n = 20)	+1,9 (1,4; 2,6) *	
С	+37,72 (27,34; 48,31) (n = 65)	+44,7 (30,0; 55,5) нд	+14,61 (9,98; 16,85) (n = 29)	+15,84 (14,3; 42,7) нд	+2,3 (1,73; 3,14) (n = 71)	+2,2 (1,8; 2,5) нд	+1,13 (0,9; 1,26) (n = 25)	+1,94 (1,67; 3,05) *	
А	+35,28 (28,19; 43,8) (n = 43)	+41,6 (35,7; 48,3) нд	+15,55 (11,45; 16,8) (n = 17)	+20,34 (15,1; 43,0) *	+2,16 (1,76; 2,44) (n = 34)	+2,04 (1,7; 2,4) нд	+1,25 (1,06; 1,41) (n = 26)	+1,67 ± 0,39 *	

**Примечание.** Б, С, А – базальный, средний, апикальный уровни ЛЖ. DZ (decreased zone) – сегменты, со снижением одного или нескольких деформационных показателей более чем на 40 %; N (normal) – сегменты без нарушений деформации; *n* – количество сегментов, включенных в анализ; нд – различия недостоверны, \**p* < 0,05.

После 24-недельной терапии проведенный анализ сегментов типа I у пациентов группы 2 показал, что произошло достоверное уменьшение



продольной и циркулярной деформации (таблица 22), а также скорости циркулярной деформации миокарда на всех уровнях ЛЖ. Скорость продольной деформации уменьшалась в базальном и среднем отделах ЛЖ. Радиальная деформация в I сегментах существенно не изменилась ни на одном из уровней ЛЖ, однако на среднем и апикальном уровнях отмечалось некоторое ее снижение.

Таблица 22 – Динамика деформационных характеристик миокарда после лечения статинами в сегментах типа I и SZ при ПИКС

	До	После	До	После	До	После	До	После
	лечения	лечения	лечения	лечения	лечения	лечения	лечения	лечения
	тип I		тип SZ		тип I		тип SZ	
Продольная деформация, %				Продольная скорость деформации, с <sup>-1</sup>				
Б	-16,74 ± 6,53 (n = 55)	-12,27 (-8,1; -16,8) *	-9,59 (-4,30; -10,47) (n = 36)	-11,34 (-7,16; -15,3) нд	-1,28 (-0,9; -1,34)	-1,09 (-0,7; -1,3) нд	-0,71 (-0,56; -0,86) (n = 32)	-0,9 (-0,6; -1,1) нд
С	-17,92 ± 4,27 (n = 48)	-15,06 (-10,9; -19,1) *	-9,7 (-8,17; -12,16) (n = 28)	-10,64 (-5,7; -12,0) нд	-1,38 (-1,0; -1,45)	-1,0 (-0,7; -1,1) нд	-0,71 (-0,58; -0,81) (n = 38)	-0,8 ± 0,31 нд
А	-19,45 ± 4,6 (n = 48)	-17,96 (-15,2; -21,0) *	-12,07 (-10,61; -12,96) (n = 9)	-15,46 (-13,2; -17,1) *	-1,27 (-1,0; -1,33)	-1,26 (-1,0; -1,43) нд	-0,8 (-0,73; -0,86) (n = 16)	-0,95 ± 0,30 нд
Циркулярная деформация, %				Циркулярная скорость деформации, с <sup>-1</sup>				
Б	-18,10 ± 6,69 (n = 60)	-15,1 (-7,5; -19,0) *	-9,14 (-7,5; -11,49) (n = 29)	-11,12 (-7,6; -15,1) *	-1,3 ± 0,36	-1,14 ± 0,46 *	-0,7 (-0,6; -0,93) (n = 26)	0,78 (0,56; 1,08) *
С	-19,66 ± 4,7 (-8,91; -21,65) (n = 71)	-13,5 (-7,3; -17,8) *	-10,83 (-8,91; -12,65) (n = 19)	-10,03 (-7,9; -12,6) нд	-1,29 ± 0,2	-0,94 ± 0,33 *	-0,8 (-0,68; -0,91) (n = 28)	-0,71 (-0,5; -0,88) нд
Радиальная деформация, %				Радиальная скорость деформации, с <sup>-1</sup>				
Б	+35,80 (26,74; 54,62) (n = 64)	+38,3 (21,4; 60,1) нд	+12,38 (8,42; 15,75) (n = 26)	+18,49 (11,8; 31,2)*	+2,5 (2,13; 3,2) (n = 69)	+2,79 (2,2; 3,4) нд	+1,22 (0,96; 1,71) (n = 21)	+1,71 (1,3; 2,5) *
С	+36,65 (26,03; 50,08) (n = 66)	+30,9 (22,5; 47,9) нд	+13,88 (10,32; 18,47) (n = 24)	+19,18 (13,3; 37,6) *	+2,03 (1,74; 2,77) (n = 75)	+1,9 (1,6; 2,8) нд	+1,14 (1; 1,32) (n = 16)	+1,59 (1,44; 2,2) *
А	+34,51 (27,44; 46,66) (n = 43)	+31,8 (25,5; 41,1) нд	+14,78 (8,02; 21,92) (n = 17)	+21,1 (16,7; 27,9) *	+1,86 (1,54; 2,46) (n = 43)	+2,04 (1,5; 2,5) нд	+0,92 (0,91; 1,66) (n = 17)	+1,38 (1,06; 1,88) *

**Примечание.** Б, С, А – базальный, средний, апикальный уровни ЛЖ. SZ (scar zone) – сегменты, находящиеся в зоне перенесенного ИМ; I (intact) – интактные сегменты;  $n$  – количество сегментов, включенных в анализ; нд – различия недостоверны,  $*p < 0,05$ .

В группе 2 циркулярная деформация после лечения увеличились лишь на базальном уровне ЛЖ, а скорость деформации на базальном и среднем уровнях.

В сегментах типа I на среднем и апикальном уровнях ЛЖ наблюдалось незначительное уменьшение показателей радиальной деформации миокарда, а на базальном увеличение. Радиальная скорость деформации в сегментах I достоверно не отличались от исходных значений до лечения.

На фоне агрессивной статинотерапии в сегментах SZ продольная деформация на апикальном уровне была значительно выше исходной, также отмечалась тенденция к ее увеличению на базальном и среднем уровнях. Циркулярная деформация и ее скорость значительно возросли и различались на базальном уровне.

Однако наиболее разительные перемены произошли за 6 месяцев лечения атростаатином 80 мг/сут. с радиальной деформацией. Как видно из данных, представленных в таблице 22, ее прирост составил на базальном, среднем и апикальном уровнях 49, 38 и 43 % в сегментах типа SZ. Скорость по всем уровням ЛЖ увеличилась на 40, 39, 50 % (рисунок 15).

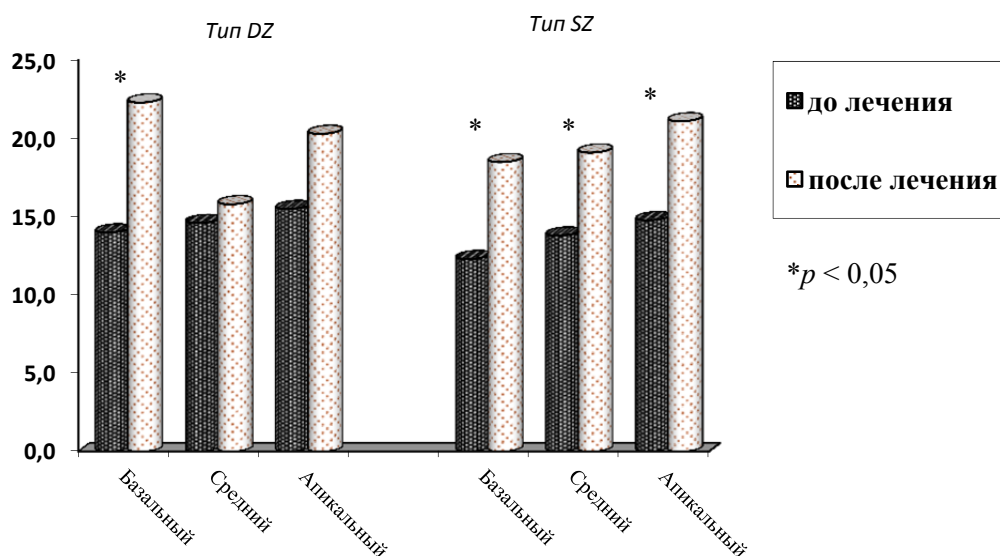


Рисунок 15 – Прирост радиальной деформации после 24-недельной терапии в сегментах типа DZ и SZ

Как уже отмечалось, аналогичным образом отреагировали характеристики радиальной деформации сегментов типа DZ у лиц с неосложненной ИБС (таблица 21).

Таким образом, под влиянием агрессивной статинотерапии на уровне сегментов ЛЖ произошли разнонаправленные изменения – контрактильность интактных и нормальных (I и N) сегментов снизилась, а исходно гипоактивных – возросла.

Выявленные в настоящей работе эффекты длительной агрессивной статинотерапии, на наш взгляд, заслуживают серьёзного внимания и объяснения. Прежде всего это касается выраженной в наибольшей степени позитивной динамике показателей радиальной деформации и ее скорости у лиц, перенесших инфаркт миокарда. Существенные различия в модификации деформационных характеристик у больных ПИКС под влиянием терапии, вероятно, обусловлены особенностями строения и биомеханики сердечной мышцы после ИМ.

Концепция патологического ремоделирования, развивающегося после ИМ, включает развитие гипертрофии миокарда, тахикардии и гиперконтрактильности части миокардиоцитов [37, 42, 47]. Все эти процессы исключительно энергоемкие, требующие доставки избыточного количества кислорода. Показано, что в условиях хронической гипоксии кардиомиоцитов часть из них переходит в состояние гибернации, тогда как другая, более значительная часть, реагирует увеличением сократимости клеток, что достигается за счет резкого увеличения потребления энергии и, следовательно, кислорода [37, 61]. В результате окислительного стресса повреждаются мембраны клеток и возникает электрическая нестабильность миокарда. С этой точки зрения обнаруженные изменения контрактильности отдельных сегментов миокарда под влиянием статинотерапии как в сторону увеличения

деформационных характеристик, так и в сторону снижения могли бы объяснить важные клинические эффекты, наблюдаемые при их применении у больных ПИКС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью неинвазивной оценки сегментарной сократимости миокарда ЛЖ применяют трансторакальную эхокардиографию. Особое внимание уделяется количественным методам диагностики деформационных характеристик миокарда, сочетающим высокую воспроизводимость результатов с простым алгоритмом оценки [9–11, 62, 74].

Современные диагностические технологии в кардиологии позволяют получить объективное представление о контрактильной функции сердца. Использованный в настоящем исследовании метод оценки деформационных характеристик миокарда X-страин показал большие потенциальные возможности и преимущества применения.

Немаловажным представлялся вопрос – насколько высока диагностическая ценность и воспроизводимость показателей деформации миокарда, получаемых методом X-страин. Представленные результаты позволяют констатировать, что все деформационные характеристики миокарда имели высокую воспроизводимость, как при парном измерении одним исследователем, так и при исследовании двумя специалистами, что согласуется с данными литературы [62, 209, 210].

Прежде чем исследовать больных, страдающих разными формами ИБС, необходимо было установить нормальные значения деформации и ее скорости для исследуемой методики. С этой целью проводилась оценка параметров деформации у здоровых добровольцев.

При оценке глобальной деформации миокарда отмечено, что максимальной является GRS и GRSR. У здоровых людей значения GLS/GLSR и GCS/GLSR в норме ниже показателей GRS/GRSR в среднем на 36 и 25 %.

В целом миокардиальная деформация у здоровых лиц характеризовалась однородностью на всех уровнях ЛЖ: базальном, среднем и апикальном. Циркулярная скорость деформации миокарда не отличалась в базальном и среднем отделах, что можно объяснить однородным строением циркулярного слоя миокарда в соответствующих отделах. Установлено, что у здоровых людей значения продольной деформации несколько ниже циркулярной. Нами получены достоверные различия продольной деформации на среднем и апикальном уровне, а для скорости деформации – на всех уровнях ЛЖ. Максимальные значения продольной деформации и скорости деформации миокарда отмечались на базальном и апикальном уровнях ЛЖ. Радиальная деформация не имела статистических различий на отдельных уровнях ЛЖ. В базальных сегментах скорость деформации была выше вместе с тем отмечалось уменьшение параметров к апикальному отделу ЛЖ.

Согласно дизайну исследования все здоровые лица в зависимости от возраста были разделены на две группы. Выявилось, однако, что у здоровых лиц разного возраста деформация миокарда существенно не отличалась по уровням ЛЖ. В группе старшего возраста значения продольной эндокардиальной деформации имели достоверные различия на разных уровнях ЛЖ.

Выявленные особенности деформации доказывают неоднородность строения миокарда, а также позволяют предположить наличие разного типа волокон в соседних отделах ЛЖ. Полученные результаты продемонстрировали, что у здоровых людей значения радиальной деформации и ее скорости являются максимальными среди других видов деформации.

В соответствии с дизайном исследования всех пациентов с разными формами ИБС разделили на три группы. Группа 1 – пациенты с неосложненной ИБС, группа 2 – больные с ПИКС и группа 3 – пациенты с ПИКС. Существенные различия в характере проводившейся терапии, описанные в главе 2, позволили считать 3-ю группу контрольной по отношению к двум остальным. Для систематизации получаемых данных в настоящей работе были

выделены следующие типы сегментов: в группе 1 – DZ (decreased zone) – сегменты со снижением одного или нескольких деформационных показателей более чем на 40 %; N (normal) – сегменты без нарушений деформации; в группе 2 – SZ (scar zone) – сегменты, находящиеся в зоне перенесенного ИМ; I (intact) – интактные сегменты.

Все больные ПИКС были дополнительно разделены еще на две подгруппы: 2Q – пациенты с сохраненными электрокардиографическими признаками Q ИМ, 2nonQ – без признаков Q ИМ.

Проведенный анализ показал, что показатели глобальной продольной и циркулярной деформации, а также скорости деформации у больных групп 2 и 3 были достоверно ниже, чем у больных группы 1 и здоровых субъектов. Показатели GLS и GCS, а также скорости деформации миокарда ЛЖ у больных с ПИКС и группы контроля статистически не различались. GRS и GRSR в группах 1 и 2 не имели различий как при сравнении со здоровыми людьми, так и групп с ИБС между собой.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ПИКС отмечается более низкая продольная и циркулярная деформация, а также их скорости по сравнению с больными неосложненной ИБС. Максимальные значения деформации и скорости деформации у больных ПИКС отмечались на апикальном уровне ЛЖ. Вероятно, это связано с тем, что в данную группу включались пациенты с локализацией ИМ на базальном и среднем уровнях ЛЖ. Продольная деформация внутри групп достоверно отличалась на базальном и апикальном, среднем и апикальном уровнях. Сравнительный анализ исследуемых групп показал, что значения продольной деформации имели статистические различия на всех уровнях ЛЖ. Показатели циркулярной деформации и скорости деформации миокарда не имели различий внутри групп и по уровням ЛЖ. Однако у больных с неосложненной ИБС циркулярная деформация была достоверно выше. Аналогично, скорость циркулярной деформации выше в группе 1, но достоверных различий получено не было. Радиальная деформация и скорость деформации миокарда статистически не

различались между группами и уровнями ЛЖ. Важно отметить, что у больных ПИКС скорость радиальной деформации была достоверно выше в базальном отделе ЛЖ.

Установлено, что у пациентов группы 1 значения продольной деформации в сегментах типа DZ на всех уровнях ЛЖ были существенно меньше аналогичных здоровых сегментов. Детальный анализ выявил снижение: показателей продольной деформации и скорости деформации на 54, 45, 41 % и 61, 39, 36 %, соответственно; циркулярной деформации на 62 и 61 %, циркулярной скорости деформации – на 37 и 49 %; радиальной деформации на 60, 57 и 54 %, и скорости радиальной деформации на 47, 49, 37 % на соответствующих уровнях ЛЖ. Как показало настоящее исследование, у здоровых лиц параметры миокардиальной деформации выше, чем у больных неосложненной ИБС.

Сравнительный анализ деформации и скорости деформации миокарда в сегментах N у больных неосложненной ИБС и здоровых лиц показал, что циркулярная деформация и скорость деформации миокарда не имели различий. Значения продольной деформации в сегментах типа N были достоверно выше на апикальном уровне ЛЖ, чем в группе здоровых лиц, а на базальном и среднем уровнях не различались.

Радиальная деформация в сегментах N на всех уровнях ЛЖ была достоверно выше, чем у здоровых лиц соответственно на 10; 15; 11 %. Радиальная скорость деформации в группах сравнения статистически не различалась, однако отмечено, что показатели уменьшались к апикальному отделу ЛЖ.

Важно отметить отсутствие значимых различий при сравнительном анализе продольной, циркулярной и радиальной скорости деформации миокарда ЛЖ в сегментах I у больных ИБС и в аналогичных сегментах у здоровых лиц. В результате исследования установлено, что у здоровых индивидуумов показатели продольной скорости деформации на базальном уровне и циркулярная скорость были выше.

Деформационные характеристики миокарда ЛЖ в сегментах типа N характеризовались достоверно более высокими значениями продольной, циркулярной деформации и скорости деформации миокарда по сравнению с сегментами типа I. Различия показателей продольной деформации и скорости деформации составили соответственно: 30, 13, 21 % и 13, 4, 26 %, а циркулярной 31, 7 % и 16, 19 %. Различия радиальной деформации не превышали 4 %, а скорости деформации 10 %.

Детальный анализ 73 сегментов типа SZ у больных ПИКС показал, что все значения деформации и скорости деформации существенно уступали соответствующим показателям у здоровых лиц – от 41 до 71 %.

При сравнении интактных сегментов у больных ПИКС с аналогичными сегментами у здоровых лиц были получены статистически значимые различия для всех видов деформации. Параметры продольного стрейна на среднем и апикальном уровне ЛЖ не имели различий. Отмечалось снижение деформации в сегментах I на базальном, среднем и апикальном уровнях по сравнению с аналогичными здоровыми сегментами.

Важно отметить, что радиальная деформация миокарда в сегментах I у больных ПИКС была выше, чем у здоровых людей.

В результате сравнения параметров глобальной циркулярной и радиальной деформации, а также их скорости у больных ПИКС в подгруппах 2Q и 2nonQ не было получено статистически значимых различий. Отмечено, что глобальная продольная деформация и скорость деформации были достоверно ниже в подгруппе 2Q.

Как показало настоящее исследование, деформация миокарда у больных ИБС ниже, чем у здоровых лиц, о чем свидетельствует высокая статистическая достоверность полученных результатов.

После 24 недельной агрессивной терапии аторвастатином в группах 1 и 2 больных ИБС отмечалось незначимое уменьшение показателей GLS и GCS. Следует отметить, что в группе 1 после лечения произошло выраженное увеличение GRS на 26 %.



Анализ деформационных характеристик миокарда показал, что через 24 недели агрессивного лечения аторвастатином у пациентов группы 1 отмечалось значимое увеличение радиальной деформации миокарда на базальном уровне ЛЖ, и незначимое увеличение на среднем и апикальном уровнях ЛЖ на 25, 20 и 17 % соответственно. Другие виды деформации и их скорости после лечения достоверно не изменялись.

Повторное исследование сегментов SZ у пациентов группы 2 и DZ пациентов группы 1 продемонстрировало выраженное увеличение продольной деформации миокарда на апикальном уровне ЛЖ в сегментах DZ. Важно отметить, что на базальном и среднем уровнях ЛЖ продольная деформация имела тенденцию к увеличению, однако она была незначимой. Значения продольной скорости деформации после лечения статистически не различались.

Радиальная деформация в сегментах типа N увеличивалась на 43, 18 и 18 % соответственно на базальном, среднем и апикальном уровнях ЛЖ, но статистическая значимость отмечалась лишь на базальном уровне.

В сегментах типа N зарегистрировано увеличение продольных деформационных характеристик миокарда на базальном и среднем уровнях. Однако, достоверный прирост отмечался только на базальном уровне ЛЖ. Аналогичной динамикой характеризовались изменения циркулярной деформации и скорости деформации, значения которой достоверно увеличились только на базальном уровне ЛЖ.

После лечения аторвастатином отмечалась достоверная положительная динамика в виде увеличения значений радиальной деформации и ее скорости на всех уровнях ЛЖ. Положительный деформационный прирост радиальной деформации в сегментах SZ составил 49, 38, 43 %, а в DZ 59, 8 и 31 % соответственно уровням ЛЖ. Скорость радиальной деформации выросла в подгруппе SZ на 40, 39, 50 %, а DZ – на 57, 72 и 33 % соответственно. Данное наблюдение позволяет предположить, что агрессивная статинотерапия способствовала усилению контрактильности и увеличению скорости

сокращения (времени систолы), тем самым увеличивая время диастолы и, как следствие время перфузии жизнеспособного миокарда.

В интактных сегментах группы 2 отмечено значимое уменьшение продольной и циркулярной деформации и скорости циркулярной деформации миокарда на всех уровнях ЛЖ. В группе 1 сегменты типа N после терапии статистических различий не имели. Снижение продольной и циркулярной деформации в сегментах N, по-видимому, обусловлено косым ходом продольных волокон, за счет которых происходят данные виды деформации. Согласно теории «спирального строения миокарда» одно и то же волокно по своему ходу формирует несколько сегментов, и соответственно в зоне рубца деформация будет отсутствовать или резко снижена – акинез. Интактный участок ранее поврежденного миокардиального волокна как в продольном, так и циркулярном направлениях сокращаться, т.е. укорачиваться, как здоровое волокно, не способно, таким образом, максимальные значения его деформации незначительно снижаются.

Проведенное исследование показало, что агрессивная терапия аторвастатином привела к значимому увеличению радиальных параметров деформации и скорости радиальной деформации миокарда у больных групп 1 и 2 в сегментах SZ и DZ. Таким образом, можно констатировать, что у пациентов исследуемых групп улучшилась радиальная сократимость. Однако, отмечалось некоторое снижение показателей продольной и циркулярной деформации миокарда, а так же скорости деформации в большей степени в интактных сегментах группы 1.

Полученные результаты представляют определенный интерес для объяснения органопротективного действия статинов.

За долгие годы накоплены достаточно убедительные экспериментальные и клинические данные, изменившие представление врачей–кардиологов о механизмах развития ишемии, формировании и прогрессировании атеросклероза и, как следствие, коронарной недостаточности [1]. Была разработана концепция динамического коронарного стеноза, которая позволила

по-новому объяснить нарушения коронарной гемодинамики в местах атеросклеротического сужения сосудов сердца. Установлена важная роль эндотелия в регуляции тонуса венечных артерий, его взаимодействия с форменными элементами крови, липидами, биологически активными гуморальными факторами, а также участие в процессах воспаления, прогрессирования атеросклероза и дестабилизации атеромы [4, 10].

Результаты экспериментальных исследований позволили понять механизмы, направленные на повышение устойчивости миокарда к ишемическому повреждению, выдвинуть концепцию о существовании динамических изменений миокарда, возникающих вследствие кратковременной или продолжительной ишемии – так называемых состояний оглушенного и гибернирующего миокарда. Эти понятия подразумевают существование острой или хронической контрактильной дисфункции миокарда ЛЖ, возникающей как следствие гипоперфузии миокарда и адаптационного уменьшения метаболизма. Такие компенсаторные условия позволяют миокарду сохранить свою жизнеспособность. Выявление жизнеспособного миокарда у больных ИБС имеет важное практическое значение, поскольку восстановление кровотока посредством хирургической реваскуляризации нередко приводит к полному восстановлению его функции [7, 23, 43, 92].

В соответствии с дизайном исследования пациентам с неосложненной ИБС (группа 1) и ПИКС (группа 2) в дополнение к стандартному медикаментозному лечению ИБС проводилась интенсивная терапия аторвастатином 80 мг/сут., а больным группы 3 (контроль) была рекомендована терапия аторвастатином в начальной терапевтической дозе 10 мг/сут. Наблюдение за пациентами показало, что у всех исследуемых отмечалась хорошая переносимость лекарственной терапии и приверженность к лечению статинами. Стоит отметить, что в рутинной кардиологической практике существуют случаи отказа пациентов от приема статинов, поэтому добиться высокой приверженности к лечению статинами в больших дозах, разъяснить пациенту пользу и уговорить принимать максимальные дозы непросто [18].

Один из выводов исследования «7 стран» состоял в том, что уровень ОХС крови – основной фактор, определяющий риск развития ИБС в популяции [14]. В литературе отмечается четкая корреляция повышения уровня ОХС, с частотой смертельных исходов, связанных с ИБС. Крупномасштабные рандомизированные исследования убедительно подтверждают, что гиполипидемическая терапия значительно снижает риск таких осложнений атеросклероза, как внезапная коронарная смерть, стенокардия, ОКС, ИМ, уменьшает общую смертность. Доказано, что статины, не только снижают ХС ЛПНП, но и благоприятно влияют на ХС ЛПВП и уровень ТГ. Таким образом, достижение целевых уровней липидов считается одним из важных условий эффективной статинотерапии [26–31]. Как было показано в исследовании REVERSAL, 18-месячное применение статинов в максимальной дозе останавливало прогрессирование атеросклероза в КА, а гиполипидемическое лечение средней интенсивности такого эффекта не имело. Как показало Московское исследование по статинам, более 80 % больных принимают начальные дозы, что зачастую не приводит к достижению рекомендованных уровней атерогенных липидов [36]. Таким образом, максимальные эффекты статинов возможны только при агрессивном гиполипидемическом лечении, особенно у больных высокого риска.

В настоящем исследовании подтвердилась высокая гиполипидемическая активность аторвастатина. В группах 1 и 2 отмечался статистически значимый регресс уровня ОХС. Важно отметить, что рекомендованные целевые уровни были достигнуты уже на втором месяце терапии. Максимальное снижение ОХС в группе 1 отмечалось после 5 месяцев, а в группе 2 после 4 месяцев интенсивного лечения. Что нельзя сказать о группе контроля, в которой значения общего холестерина за 6 месяцев терапии в «стартовой дозе» не достигали целевого уровня и не имели статистического различия через 24 недели. После 16 недель лечения произошло расхождение кривых, и уровень ОХС в группах 1 и 2 был достоверно ниже, чем в группе 3.

Аторвастатин, по данным международных рандомизированных исследований CURVES, VOYAGER, ASTEROID, REVERSAL, показал наибольшее снижение атерогенных фракций липидного спектра [28, 42, 44, 49, 155, 179], что также ярко продемонстрировано в настоящем исследовании.

На фоне терапии отмечался достоверный регресс уровня ХС ЛПНП во всех трех группах. Однако целевые уровни ХС ЛПНП (<2,5 ммоль/л) были достигнуты только в группах 1 и 2. В проведенном исследовании мы наблюдали еще большее снижение уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л, рекомендованное специалистами АНА [14, 28].

В исследовании STELLAR имеются данные о некотором снижении уровня ЛПВП [14, 49, 91]. В нашем исследовании не было получено достоверной динамики ХС ЛПВП. Напротив, на фоне терапии отмечалась тенденция к повышению ХС ЛПВП.

Согласно данным литературы впервые у аторвастатина было замечено влияние на ТГ, что также продемонстрировано в настоящем исследовании. На фоне статинотерапии в группе 1 было существенное снижение уровня ТГ на 34,2 %, в группе 2 на 17,7 %, а в группе контроля составило 13,7 %.

Полученные результаты в очередной раз продемонстрировали выраженную гиполипидемическую активность аторвастатина. Агрессивное лечение позволяет получить значимый регресс уровней атерогенных фракций ОХС и достигнуть рекомендованных целевых значений.

Наблюдение показало, что терапия аторвастатином 80 мг/сут. безопасна, так как не зарегистрировано статистически и клинически значимого увеличения показателей АЛТ, АСТ и КФК, что не потребовало отмены лекарственного препарата. Нами отмечено статистически значимое снижение уровня СРБ через 6 месяцев и отсутствие столь существенной динамики этого показателя в контрольной группе. Настоящие результаты согласуются с данными большинства РКИ, в которых была показана высокая гиполипидемическая активность наряду с безопасностью лечения.

С целью оценки клинической эффективности у больных с разными формами ИБС заполнялся вопросник по оценке качества жизни. Анализ опросника показал, что на фоне терапии у большей части пациентов, получавших лечение максимальными дозами аторвастатина, отмечалось увеличение оценки самочувствия, тенденция к повышению толерантности к физической нагрузке. Кроме того, отмечалось значимое уменьшение общего количества эпизодов стенокардии, что повлекло снижение потребности в нитратах. Подобные данные находят подтверждение в работах других авторов, которые полагают, что антиишемическое действие статинов связано с восстановлением нормальной функции эндотелия КА [5, 20, 21].

Принимая во внимание, что в настоящем исследовании проводилось агрессивное лечение аторвастатином, которое, как известно, способно влиять на коронарный атеросклероз, в соответствии с дизайном исследования большей части пациентов групп 1 и 2 через 6 месяцев проводилась повторная диагностическая КАГ с целью контроля динамики патологического процесса. Сравнительный анализ КАГ не показал различий в исследуемых группах до и после лечения, однако у пациентов высокого риска также не отмечалось прогрессирование коронарного атеросклероза.

В настоящей работе выявлено улучшение сократимости в сегментах с исходно сниженной контрактильностью. Данный факт доказывает наличие гибернирующего, а значит, жизнеспособного миокарда, который, находясь в состоянии гипоперфузии, характеризуется сниженными показателями деформации. По-видимому, на фоне агрессивного лечения аторвастатином благодаря плейотропным эффектам (положительное влияние на эндотелиальную функцию, «стабилизация» и обратное развитие АБ, стимуляция ангиогенеза в ишемизированных участках миокарда) произошло увеличение степени деформации миокарда, находящегося в «зоне риска». Мы не получили убедительных данных, доказывающих прямое влияние агрессивной статинотерапии на контрактильную функцию миокарда. Как показали экспериментальные работы, статины способны стимулировать

неоангиогенез благодаря усиленной стимуляции роста предшественников эндотелиальных клеток, из которых формируются эндотелиальные клетки. Этот процесс является иницирующим при развитии коллатералей. В литературе остается открытым вопрос о динамике изменения коллатерального кровоснабжения при ишемии. Есть данные о том, что при увеличении длительности ишемии происходит усиление коллатерального кровотока [5]. Данное явление характерно преимущественно для неинфарцированного миокарда [5, 20]. Известно, что после восстановления кровотока по КА функция гибернированного участка миокарда способна восстанавливаться [31]. Улучшение нарушенной функции эндотелия считается одним из важнейших плеiotропных эффектов. При этом предотвращается патологический вазоспазм и индуцируется дилатация КА. Замечено, что через 36 часов после прекращения приема аторвастатина его эффективность относительно эндотелийзависимой вазодилатации исчезала [10, 39, 44]. Имеются данные, что статины влияют на сосудистую стенку путем индуцирования синтеза оксида азота (NO) эндотелиальными клетками путем стабилизации матричной РНК eNOS, а также увеличения активности eNOS в результате ее фосфорилирования с участием протеинкиназы-В эндотелиальных клеток [39], улучшая тем самым функцию эндотелия [24–30].

Полученные положительные результаты: увеличение степени деформации и ее скорости в радиальном направлении связано с улучшением перфузии «зоны риска», которая в свою очередь была реализована за счет уникальных плеiotропных механизмов. В настоящем исследовании четко прослеживался дозозависимый эффект, так как указанные результаты отмечались только при агрессивной статинотерапии. Благодаря высокой активности аторвастатина в отношении атерогенных липидов согласно результатам диагностической КАГ было достигнуто, как минимум, состояние стабилизации коронарного атеросклероза, а в ряде случаев – улучшение качества жизни и прогрессивное уменьшение частоты эпизодов стенокардии. Увеличение параметров деформации доказывает наличие гибернирующего, а

значит, жизнеспособного миокарда, и как нельзя лучше иллюстрирует имеющийся инотропный потенциал кардиомиоцитов. Последнее обстоятельство весьма важно для отбора пациентов группы высокого риска на кардиохирургическое лечение, так как позволяет предполагать позитивный эффект вмешательства.

Не вызывает сомнения, что поступление необходимого количества молекул  $O_2$  к миокарду обеспечивает достаточное образование и поддержание энергетического потенциала, необходимого для полноценной работы сердца. Напротив, снижение коронарного кровотока сопровождается недостаточной перфузией рабочего миокарда, что влечет за собой дисфункцию ферментативных систем.

Как известно, один из основных факторов патогенеза ишемии миокарда – нарушение энергетического метаболизма в кардиомиоцитах. Изменение соотношения между окислением глюкозы и свободных жирных кислот приводит к снижению образования АТФ, ацидозу клеток, увеличению ионов  $Ca^{2+}$  и, как следствие, нарушению гомеостаза клетки [42].

В экспериментальных исследованиях было показано, что развитие ишемии влечет торможение процессов окислительного фосфорилирования, требующего значительного количества  $O_2$  и усиление анаэробного пути продукции АТФ, что способствует незначительной компенсации образования энергии. Наряду с этим происходит накопление молочной кислоты, которая способствует закислению среды внутри клетки, накоплению ионов водорода,  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ . Увеличение ионов  $Ca^{2+}$  приводит к активации фосфолипазы и является одним из факторов повреждения мембран кардиомиоцитов [39]. Дальнейшее нарушение процессов окислительного фосфорилирования приводит к уменьшению образования АТФ, увеличению свободных радикалов, которые инициируют процессы перекисного окисления липидов с дальнейшим повреждением мембран клеток, дисфункции ионных насосов, ферментативных систем и, как следствие, электрофизиологических процессов [42].



Таким образом, необходим комплексный подход к определению тактики лечения пациентов с неосложненной ИБС и ПИКС, направленный как на защиту кардиомиоцитов от повреждения, так и коррекцию патологических процессов в коронарных артериях.

Известно, что у больных с ПИКС наряду с рубцовой зоной имеются участки, находящиеся в состоянии хронической ишемии. Как правило, ишемии более подвержен субэпикардальный слой, который хуже кровоснабжается и в большей степени подвержен гемодинамической компрессии. По видимому, этот механизм, сочетающий наряду с гипоперфузией миокарда механическое воздействие на эндокард, способствует ухудшению растяжения миокардиальных продольных и циркулярных волокон у больных ИБС, находящихся субэндокардиально и интрамурально. Нельзя исключить, что положительный радиальный деформационный прирост обусловлен процессом постинфарктного ремоделирования ЛЖ. У больных ПИКС не поврежденные сегменты компенсаторно выполняют функцию поврежденных отделов, что проявляется их гиперфункцией. Этот компенсаторный адаптационный механизм способствует сохранению и поддержанию нормального УО и ФВ при небольшом систолическом укорочении, но увеличении напряжения в радиальном направлении.

Очевидно, данное явление способствует поддержанию внутрисердечной гемодинамики и обеспечивает эффективность насосной функции ЛЖ.

С другой стороны, анализ исследуемых групп показал, что у пациентов с ПИКС не было клинически значимой ХСН, была сохранена геометрия ЛЖ, в том числе отсутствовала эксцентрическая гипертрофия. Также в ходе исследования было установлено в сегментах SZ достоверное увеличение радиальной деформации и снижение в сегментах I значений продольной и циркулярной деформации. Мы полагаем, что таким образом реализуется механизм, позволяющий уменьшить гиперконтрактильность интактных зон, тем самым уменьшая риск аритмогенности.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, показывают, что метод XStrain™ весьма информативен для оценки параметров деформации у больных ИБС. Данный метод позволяет проводить более детальную оценку миокардиальной сократимости. Неоспоримым достоинством метода XStrain™ является возможность неинвазивного количественного определения сегментов со сниженной деформацией, а также детальной топической диагностики патологических участков для получения представления о биомеханике сердечного сокращения при патологии.

Полученные результаты свидетельствуют о неоспоримых достоинствах метода XStrain™ и представляют несомненный как практический, так и научный интерес.

Несомненно, агрессивная терапия статинами заслуживает особого внимания и требует дальнейшего изучения. Имеющиеся данные свидетельствуют не только об их высокой эффективности, но и потенциальной способности данных препаратов составить серьезную конкуренцию интервенционным методам хирургического лечения хронической ИБС.

## ВЫВОДЫ

1. Показатели, получаемые методом XStrain™, характеризуются высокой воспроизводимостью результатов. При парном наблюдении одним специалистом коэффициент вариабельности составил для продольной деформации 2,7 %, циркулярной – 3,3 % и радиальной – 4,6 %, двумя специалистами – 5,4; 7,6 и 6,4% соответственно.

2. В группе здоровых лиц значения деформационных характеристик миокарда, полученные методом XStrain™, в циркулярном и радиальном направлениях характеризовались однородностью на всех уровнях левого желудочка, независимо от возраста обследуемых. Выявлены существенные различия в величине и скорости между видами деформации, влияющие на биомеханику сердечного сокращения.

3. У больных неосложненной ИБС глобальная циркулярная деформация была снижена на 14 %, с постинфарктным кардиосклерозом – на 25 %, причем постинфарктный кардиосклероз сопровождался также падением на 25 % продольной деформацией. Исключение составляла радиальная деформация, не отличавшаяся от значений здоровых лиц.

4. В зонах перенесенного ранее инфаркта миокарда (сегменты SZ) выявлено снижение продольной деформации на 41–57 %, циркулярной – 58–67 %, радиальной – 56–64 %, на базальном, среднем и апикальном уровнях соответственно. У всех больных с неосложненной ИБС метод XStrain™ позволил выделить сегменты – DZ, отдельные деформационные показатели которых уступали нормальным значениям более чем на 40 %.

5. На фоне интенсивной терапии аторвастатином в сегментах зоны перенесенного ранее инфаркта миокарда отмечалось существенное улучшение показателей продольной деформации на апикальном, а циркулярной – на базальном уровнях. Радиальная деформация увеличилась в среднем на 38–49 % по всем уровням левого желудочка. При неосложненной ИБС позитивная

динамика деформационных характеристик проявилась в наибольшей степени приростом радиальной деформации на базальном и апикальном уровнях.

6. Сопоставление результатов, полученных при применении аторвастатина в разных дозах, выявило явные преимущества агрессивной терапии, проявившиеся выраженным влиянием на липидный спектр, улучшением клинической симптоматики течения хронической ИБС.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Методика XStrain<sup>TM</sup>, отличающаяся хорошей воспроизводимостью результатов и высокой информативностью, может быть рекомендована для широкого применения в клинической практике для оценки глобальной и региональной контрактильности миокарда.

2. Интенсивная терапия аторвастатином в дозе 80 мг у больных с осложненным и неосложненным течением ИБС при длительном применении способствует существенному улучшению показателей сегментарной сократимости жизнеспособного миокарда и характеризуется высокой безопасностью.

3. Влияние на сегментарную сократимость миокарда левого желудочка может рассматриваться как адекватная цель терапевтического вмешательства.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алехин, М. Н. Тканевой доплер в клинической эхокардиографии / М. Н. Алехин. – М., 2006. – 104 с.
2. Алехин, М. Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Двухмерное отслеживание пятен серой шкалы ультразвукового изображения миокарда в оценке его деформации и скручивания / М. Н. Алехин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – № 3. – С. 107–120.
3. Алехин, М. Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение / М. Н. Алехин. – М. : Видар, 2012. – 88 с.
4. Аронов, Д. М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 2. – С. 46–54.
5. Аронов, Д. М. Плейотропные эффекты статинов / Д. М. Аронов // Кардиология. – 2008. – № 8. – С. 60–68.
6. Афанасьева, Е. Методика оценки систоло-диастолической деформации миокарда / Е. Афанасьева, Е. Грушевская // Новая медицина тысячелетия. – 2007. – № 2–3. – С. 12–14.
7. Беленков, Ю. Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции / Ю. Н. Беленков // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 17. – С. 685–693.
8. Беленков, Ю. Н. Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний / Ю. Н. Беленков, С. К. Терновой. – М. : Геотар-Медиа, 2007.
9. Болезни сердца по Браунвальду. Руководство по сердечно-сосудистой медицине / под ред. Р. Г. Оганова. – М. : Логосфера, 2010. – 1 т. – 624 с.

10. Бубнова, М. Г. Аторвастатин: гиполипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца / М. Г. Бубнова // Кардиология. – 2004. – № 8. – С. 96–104.
11. Бубнова, М. Г. Новые возможности в лечении пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Розувастатин и перспективы его применения в клинической практике / М. Г. Бубнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6. – С. 75–82.
12. Возможности миокардиальной цитопротекции в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю. А. Васюк, Е. Л. Школьник, А. Б. Хадзегова, Е. Н. Ющук, М. Н. Вахромеева, Н. К. Витько // Кардиология. – 2006. – № 11. – С. 48–56.
13. Гланц, С. Медико–биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
14. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации по лечению. – М., 2009.
15. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. – М., 2012. – 29 с.
16. Дупик, Н. В. Реваскуляризация миокарда. Анализ Европейских рекомендаций 2010 года / Н. В. Дупик // Болезни сердца и сосудов. – 2011. – № 1. – URL: [http://www.con-med.ru/magazines/heart/heart-01-2011/revaskulyarizatsiya\\_miokarda\\_analiz\\_evropeyskikh\\_rekomendatsiy\\_2010\\_goda/](http://www.con-med.ru/magazines/heart/heart-01-2011/revaskulyarizatsiya_miokarda_analiz_evropeyskikh_rekomendatsiy_2010_goda/)
17. Ежов, М. В. Липопротеид (а) и его роль в развитии осложнений у больных ишемической болезнью сердца : автореф. дис. ...д-ра мед. наук / Ежов М. В. – М., 2009.
18. Загидуллин, Н. Ш. Приверженность терапии статинам / Н. Ш. Загидуллин, Ш. З. Загидуллин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7 (1). – С. 107–111.
19. Затейщиков, Д. А. Алгоритм назначения статинов / Д. А. Затейщиков // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 7. – С. 2–7.

20. Изучение липидных и плейотропных эффектов розувастатина у больных острым инфарктом миокарда / Н. А. Джаиани, Е. В. Ильина, А. Г. Кочетов, С.Н. Терещенко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7. – С. 91–97.

21. Исследование эффективности, безопасности и влияния на функциональное состояние эндотелия гиполипидемической терапии аторвастатином у больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожные коронарные вмешательства / М. П. Мальгина, О. И. Игнатьева, Н. В. Морошкина, Ю. В. Скоробогатова, А. О. Недошивин, О. А. Беркович // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (3). – С. 50–55.

22. Козырев, О. А. Антиаритмические свойства статинов – прямое действие или опосредованный эффект? / О. А. Козырев, Щ. Щ. Мурашкина // Вестник аритмологии. – 2007. – № 49. – С. 42–46.

23. Константинов, Б. А. Деформация миокарда и насосная функция сердца / Б. А. Константинов, В. А. Сандриков, Т. Ю. Кулагина. – М. : ООО «Фирма СТРОМ», 2006. – 304 с.

24. Кукес, В. Г. Клиническая фармакология аторвастатина / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев, А. В. Семенов // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 16. – С. 1178–1182.

25. Кулев, Б. Д. Влияние различных подходов терапии статинами у пациентов высокого риска с точки зрения сосудистого эндотелия / Б. Д. Кулев, Ф. Т. Агеев // Кардиология. – 2009. – № 5. – С. 4–10.

26. Кухарчук, В. В. Атеросклероз: от А. Л. Мясникова до наших дней / В. В. Кухарчук, Э. М. Тарарак // Кардиологический вестник. – 2010. – № 1. – С. 12–20.

27. Кухарчук, В. В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. IV пересмотр / В. В. Кухарчук ; ВНОК. – М., 2009. – 82 с.

28. Кухарчук, В. В. Диагностика, профилактика и коррекция нарушений липидного обмена в свете последнего III пересмотра российских



рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» / В. В. Кухарчук // Атеротромбоз. – 2008. – № 1. – С. 27–36.

29. Кухарчук, В. В. Дислипидемия как фактор риска атеросклероза. Обзор методов лечения / В. В. Кухарчук // Диагностика и терапия в клинике внутренних болезней : сб. – М., 2004. – С. 41–49.

30. Кухарчук, В. В. Оценка гиполипидемической эффективности и безопасности различных доз аторвастатина / В. В. Кухарчук, А. И. Каминный // Кардиология. – 2007. – № 10. – С. 51–53.

31. Мареев, В. Ю. Аторвастатин в лечении больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском (по результатам российского многоцентрового исследования АТЛАНТИКА): оценка безопасности / В. Ю. Мареев // Кардиология. – 2010. – № 9. – С. 4–14.

32. Морозов, С. Ю. Применение симвастатина для лечения и профилактики ишемической болезни сердца / С. Ю. Морозов // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 8 (347). – С. 606–609.

33. Морозова, Т. Е. Вторичная медикаментозная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом: место статинов / Т. Е. Морозова, О. А. Вартанова // Медицинский научно-практический журнал. – 2010. – № 3.

34. Недогода, С. В. Выбор статина для гиполипидемической терапии с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины / С. В. Недогода // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7 (1). – С. 112–115.

35. Основные принципы оценки диастолической функции сердца по данным тканевой доплерографии и векторного анализа скорости движения миокарда / Ю. А. Васюк, А. Б. Хадзегова, Е. Н. Ющук, П. В. Крикунов, Е. Л. Школьник, С. В. Иванова. – М. : Анахарсис, 2007. – 51 с.

36. Основные результаты московского исследования по статинам / С. А. Шальнова, М. Ю. Зубарева, А. Д. Деев и др. // Сердце. – 2006. – № 5 (6). – С. 324–328.
37. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение / Н. П. Никитин, А. Л. Алявин, В. Ю. Голоскокова, Х. Х. Маджитов // Кардиология. – 1999. – № 1. – С. 54–58.
38. От имени рабочей группы исследования АТЛАНТИКА (Москва). Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА / В. Ю. Мареев, Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов, Б. Барбик-Жагар // Кардиология. – 2008. – № 11. – С. 4–13.
39. Перепеча, Н. Б. Кардиология: руководство для врачей : в 2 т. / Н. Б. Перепеча, С. И. Рябова. – СПб. : СпецЛит, 2008. – Т. 1. – С. 124–156.
40. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков. – М. : Видар, 2008. – С. 512
41. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР. Ч. 1. Влияние аторвастатина 10 и 20 мг/сут на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией / А. В. Сусеков, М. Ю. Зубарев, М. И. Трипотень и др. // Кардиология. – 2006. – № 9. – С. 4–10.
42. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца / под ред. акад. Е. И. Чазова, чл.-корр. РАМН В. В. Кухарчука, проф. С. А. Бойцова. – М. : Медиа Медика, 2007. – 736 с.
43. Саидова, М. А. Современные методы диагностики жизнеспособного миокарда / М. А. Саидова // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 9. – С. 47–54.

44. Семенова, А. Е. Интенсивная терапия аторвастатином. Повышение эффективности лечения / А. Е. Семенова, В. В. Кухарчук // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 2. – С. 32–37.
45. Силуянов, В. В. Исследование эффективности, безопасности и переносимости отечественного аторвастатина («Липромак-ЛФ») у пациентов с ИБС в амбулаторных условиях / В. В. Силуянов // Медицинские новости. – 2011. – № 2.
46. Синельников, Р. Д. Атлас анатомии человека / Р. Д. Синельников, Я.Р. Синельников. – М. : Медицина, 1996. – Т. 3. – С. 28–32.
47. Сравнение эффективности реваскуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазидина в восстановлении функций спящего миокарда / В. И. Маколкин, Ю. И. Бузиашвили, К. К. Осадчий, Э. У. Асымбекова // Кардиология. – 2001. – Т. 41, № 5. – С. 18–25.
48. Сравнительная эффективность влияния компенсации углеводного обмена и терапии аторвастатином на липидный обмен и С-реактивный белок при сахарном диабете 2-го типа / И. В. Глинкина, А. В. Зилов, Г. А. Мельниченко, А. П. Ройтман, А. В. Ильин // Терапевтический архив. – 2008. – № 12. – С. 17–22.
49. Сусеков, А. В. Доказательная база аторвастатина: международные и отечественные исследования / А. В. Сусеков, Н. Б. Горнякова // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, № 11. – С. 109–115.
50. Сыволап, В. В. Оценка продольной и радиальной систолической деформации миокарда левого желудочка при дилатационной кардиомиопатии (клиническое наблюдение) / В. В. Сыволап, М. Ю. Колесник // Внутренняя медицина. – 2008. – № 5–6. – С. 11–12.
51. Сыркин, А. Л. Валидизация методик оценки качества жизни у больных стабильной стенокардией / А. Л. Сыркин, С. В. Дриницина, Е. А. Печорина // Клиническая медицина. – 2001. – Т. 79, № 11. – С. 22–25.
52. Тишкова, Н. В. Возможности применения метода доплеровской визуализации тканей в кардиологии. РНПЦ радиационной медицины и

экологии человека / Н. В. Тишкова // Медицинские новости. – 2008. – № 7. – С. 27–32.

53. Ткаченко, С. Б. Тканевое доплеровское исследование миокарда / С. Б. Ткаченко, Н. Ф. Берестень. – М. : Реал Тайм, 2006.

54. Урусбиева, Д. М. Возможности медикаментозной коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа в условиях эндокринологических центров / Д. М. Урусбиева, С. Р. Гиляревский, Л. В. Даурбекова // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 41 (3). – С. 75–80.

55. Фатенков, В. Н. Биомеханика сердца в эксперименте и клинике / В. Н. Фатенков. – М. : Медицина, 1990. – С. 32–37.

56. Фатенков, В. Н. Новый взгляд на биомеханику сердца / В. Н. Фатенков // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 5. – С. 65–71.

57. Функциональная диагностика в кардиологии. Клиническая интерпретация / Ю. А. Васюк, А. Б. Хадзегова, П. В. Крикунов, Е. Н. Ющук, С. В. Иванова, И. А. Садулаева, Е. Л. Школьник, Е. А. Нестерова, Е. Ю. Шупенина. – М. : Практическая медицина, 2009. – 310 с.

58. Чазов, Е. И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний / Е. И. Чазов // Тер. архив. – 2008. – № 8. – С. 11–16.

59. Чазов, Е. И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей / Е. И. Чазов, Ю. Н. Беленков. – М. : Литтерра, 2004. – Т. 4.

60. Шальнова, С. А. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинко-эпидемиологических исследований) / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83, № 1. – С. 7–11.

61. Школьник, Е. Л. Оглушенный и гибернированный миокард при ишемической болезни сердца: особенности патогенеза, возможности диагностики, фармакологической и немедикаментозной коррекции : автореф.

дис. ... д-ра мед. наук / Школьник Евгений Леонидович. – URL: <http://medical-diss.com/medicina/oglushennyu-i-gibernirovannyu-miokard-pri-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-osobennosti-patogeneza-vozmozhnosti-diagnostiki-f#ixzz3NkOW2Lyk>

62. A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values / C. Bussadori, A. Moreo, M. Di. Donato, B. De. Chiara, D. Negura<sup>1</sup>, E. Dall'Aglio, E. Lobiati, M. Chessa, C. Arcidiacono, J. S. Dua, F. Mauri, M. Carminati // *Cardiovascular Ultrasound*. – 2009. – V. 7. – P. 8.

63. Abnormal right ventricular myocardial strain generation in mild pulmonary hypertension / A. López-Candales, N. Rajagopalan, K. Dohi et al. // *Echocardiography*. – 2007. – V. 24 (6). – P. 615–622.

64. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major Outcomes in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin vs Usual Care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT) // *JAMA*. – 2002. – V. 288. – P. 2998–3007.

65. Alterations of regional myocardial function in a swine model of myocardial infarction assessed by echocardiographic 2-dimensional strain imaging / J. P. Sun, J. Niu, D. Chou et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2007. – V. 20 (5). – P. 498–504.

66. An ultrasound speckle tracking (two-dimensional strain) analysis of myocardial deformation in profesional soccer players compared with healthy subjects and hypertrophic cardiomyopathy / V. Richand, S. Lafitte, P. Reant et al. // *Am J Cardiol*. – 2007. – V. 100 (1). – P. 128–132.

67. Analysis of ventricular wall motion using color coded tissue Doppler imaging system / N. Yamazaki, Y. Mine, A. Sano et al. // *Jpn J Appl Phys*. – 1994. – V. 33. – P. 3141–3146.

68. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial / L. B. Mitchell, J. L. Powell, A. M. Gillis et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2003. – V. 42. – P. 81–87.

69. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial / P. S. Sever, B. Dahlof, N. R. Poulter et al. // *Lancet.* – 2003. – V. 361. – P. 1149–1158.

70. Assessment of contractile reserve in patients with intermediate coronary lesions: a strain imaging study validated by invasive myocardial fractional flow reserve / F. Weidemann, P. Jung, C. Hoyer et al. // *Eur Heart J.* – 2007. – V. 28 (12). – P. 1425–1432.

71. Assessment of left ventricular systolic wall motion velocity with pulsed tissue Doppler imaging: comparison with peak  $dP/dt$  of the left ventricular pressure curve / H. Yamada, T. Oki, T. Tabata et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 1998. – V. 11. – P. 442–449.

72. Assessment of regional longitudinal myocardial strain rate derived from Doppler myocardial imaging indexes in normal and infarcted myocardium / J. U. Voigt, M. F. Arnold, M. Karlsson et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2000. – V. 13. – P. 588–598.

73. Assessment of segmental myocardial viability using regional 2-dimensional echocardiography / R. Q. Migrino, X. Zhu, N. Pajewski et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2007. – V. 20 (4). – P. 342–351.

74. Automated analysis of myocardial deformation at dobutamine stress echocardiography: an angiography validation / C. B. Ingul, A. Stoylen, S. A. Slordahl et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – V. 49(15). – P. 1651–1659.

75. Balbisi, E. A. Hyperlipidemia-lower targets, greater challenges / E. A. Balbisi // *Med Sci Monit.* – 2004. – № 10 (11). – LE21.

76. Balbisi, E. A. New perspective on the management of hyperlipidemia / E. A. Balbisi // *Med Sci Monit.* – 2004. – V. 10 (7). – LE11.

77. Blankenhorn, D. H. MARS Research Group: Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: The Monitored Atherosclerosis Study (MARS) / D. H. Blankenhorn // *Ann Intern Med.* – 1993. – V. 119. – P. 969–976.

78. Brian, D. FAHA, FASE. Strain and Strain Rate Echocardiography and Coronary Artery Disease / D. Brian, M. D. Hoit // *Circulation: Cardiovascular Imaging.* – 2011. – № 4. – C. 179–190.

79. Cannon, C. P. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes / C. P. Cannon, E. Braunwald, C. H. McCabe // *N Engl J Med.* – 2004. – V. 350. – P. 1495–504.

80. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, requirements / S. Schroeder, S. Achenbach, F. Bengel et al. // *Eur Heart J.* – 2008. – V. 29, № 4. – P. 531–556.

81. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analysis in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial / R. B. Goldberg, M. J. Mellies, F. M. Sacks et al. // *Circulation.* – 1998. – V. 98. – P. 2513–2519.

82. Changes in systolic left ventricular function in isolated mitral regurgitation. A strain rate imaging study / A. Marciniak, P. Claus, G. R. Sutherland et al. // *Eur Heart J.* – 2007. – V. 28 (21). – P. 2627–2636.

83. Characterizing abnormal regional longitudinal function in arrhythmogenic right ventricular dysplasia / L. Herbots, M. Kowalsky, J. Vanhaeske et al. // *Eur. J. of Echocardiography.* – 2003. – V. 4. – P. 101–107.

84. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis in diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / K. Pyorala, T. R. Pederson, J. Kjekshus et al. // *Diabet. Care.* – 1997. – V. 20. – P. 614–620.

85. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes the RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial / J. Dupuis, J.-C. Tardif, P. Cernacek et al. // *Circulation*. – 1999. – V. 99. – P. 3227–3233.

86. *Circulation: Clinical Summaries. Original Research Put Into Perspective for the Practicing Clinician Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention to Reduce Ischemic Burden: Results From the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Nuclear Substudy* // *Circulation* – 2008. – V. 117, № 10. – P1248127.

87. Clinical pharmacokinetics of statins. M. J. Garcia, R. F. Reinoso, A. Sanchez Navarro, J. R. Prous // *Clin Pharmacol.* – 2003. – Jul–Aug. – V. 25 (6). – P. 457–481.

88. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function / G. R. Sutherland, M. J. Stewart, K. W. Groundstroem et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 1994. – V. 7. – P. 441–458.

89. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The Curves study) / P. Jones, S. Kafonek, I. Laurora et al. // *Am J Cardiol.* – 1998. – V. 81. – P. 582–587.

90. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14, 236 patient / C. Newman, J. Trai, M. Szarek et al. // *Am J Cardiol.* – 2006. – Jan 1. – V. 97 (1). – P. 616–617.

91. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial) / P. H. Jones et al. // *Am J Cardiol.* – 2003. – V. 92. – P. 152–160.

92. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation / L. Hanekom, G. Y.Cho, R. Leano et al. // *Eur Heart J.* – 2007. – V. 28 (14). – P. 1765–1772.



93. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group / M. Johannesson, B. Jonsson, J. Kjekshus et al. // *N Engl J Med.* – 1997. – V. 336 (5). – P. 332–336.
94. Cost of treating to a modified European Atherosclerosis Society LDL-C target. Comparison of atorvastatin with fluvastatin, pravastatin and simvastatin. (Treat-to-Target Study) / D. G. Smith, S. J. Leslie, T. D. Szucs et al. // *Clin Drug Invest.* – 1999. – V. 17. – P. 185–193.
95. C-Reactive Protein and Reclassification of Cardiovascular Risk in the Framingham Heart Study / P. W. F. Wilson, M. Pencina, P. Jacques et al. // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* – 2008. – V. 1. – P. 92–97.
96. Dandel, M. Echocardiographic strain and strain rate imaging—clinical applications / M. Dandel, R. Hetzer // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – V. 132. – P. 11–24.
97. De Denus S., Spinler S. A. Early statin therapy for acute coronary syndromes / S. De Denus, S. A. Spinler // *Ann Pharmacother.* – 2002. – V. 36 (11). – P. 1749–1758.
98. Decreased left ventricular longitudinal contraction in normotensive and normoalbuminuric patients with Type II diabetes mellitus: a Doppler tissue tracking and strain rate echocardiography study / N. H. Andersen, S. H. Poulsen, H. Eiskjaer et al. // *Clin. Sci.* – 2003. – V. 105. – P. 59–66.
99. Detection of subclinical cardiac involvement in systemic sclerosis by Echocardiographic strain imaging / A. Kepez, A. Akdogan, L. E. Sade et al. // *Echocardiography.* – 2008. – V. 25. – P. 191–197.
100. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire a new functional status measure for coronary artery disease / J. A. Spertus, J. A. Winder, T. A. Dewburst et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – V. 78 (suppl. 2). – P. 333–341.
101. Differentiation of subendocardial and transmural myocardial infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short and long axis function /

J. Chan, L. Hanekom, C. Wong et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – V. 48. – P. 2226–2232.

102. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall / K. Isaaz, A. Thompson, G. Ethevenot et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1989. – V. 104. – P. 1059–1065.

103. Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal / E. Taneva, K. Borucki, L. Wiens et al. // *Am J Cardiol.* – 2006. – V. 97. – P. 1002–1006.

104. Early prediction of infarct size by strain Doppler echocardiography after coronary reperfusion / T. Vartdal, H. Brunwand, E. Pettersen et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – V. 49 (16). – P. 1715–1721.

105. Echocardiographic assessment of regional right ventricular function: a head-to-head comparison between 2-dimensional and tissue Doppler-derived strain analysis / A. J. Teske, B. W. de Boeck, M. Olimulder et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2008. – V. 21, № 3. – P. 275–283.

106. Effect of Angular Error on Tissue Doppler Velocities and Strain / C. Stora, P. Aberg, B. Lind, L. A. Brodin // *Echocardiography.* – 2003. – V. 20. – P. 581–587.

107. Effect of pravastatin on coronary plaque volume / K. Ishikawa, S. Tani, I. Watanabe et al. // *Am J Cardiol.* – 2003. – V. 92. – P. 975–977.

108. Effectiveness of statin titration on low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high risk of atherogenic events / K. A. Foley, R. J. Jr. Simpson, J. R. Crouse et al. // *Am J Cardiol.* – 2003. – V. 92 (1). – P. 79–81.

109. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: a randomized controlled trial / G. G. Schwartz, A. G. Olsson, M. D. Ezekowitz et al. // *JAMA.* – 2001. – V. 285. – P. 1711–1718.

110. Effects of pravastatin in 3260 patients with unstable angina: results from the LIPID study / M. Tonkin, D. Colquhoun, J. Emberson et al. // *Lancet.* – 2000. – V. 355. – P. 1871–1875.

111. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90, 056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent, A. Keech, P.M. Kearney et al. // *Lancet*. – 2005. – V. 366. – P. 1267–1278.

112. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. – 2001. – V. 285. – P. 2486–2497.

113. For the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial / T. R. Pedersen, O. Faergeman, J. J. P. Kastelein et al. // *JAMA*. – 2005. – V. 294. – P. 2437–2445.

114. For the PLAC I Investigators. Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC I): Reduction in atherosclerosis progression and clinical events / B. Pitt, G. B. J. Mancini, S. G. Ellis et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 1995. – V. 26. – P. 1133–1139.

115. For the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes / C. P. Cannon, E. Braunwald, C. H. McCabe, D. J. Rader, J. L. Rouleau, R. Belder, S. V. Joyal, K. A. Hill, M. A. Pfeffer, A. M. Skene // *N Eng J Med*. – 2004. – V. 350.

116. Global diastolic strain rate for assessment of left ventricular relaxation and filling pressure / J. Wang, D. S. Khouri, V. Thohan et al. // *Circulation*. – 2007. – V.115 (11). – P. 1376–1383.

117. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking is closely related to myocardial infarct size in chronic ischemic heart disease / O. Gjesdal, E. Hopp, T. Vartdal et al. // *Clin Sci (Lond)*. – 2007. – V. 113 (6). – P. 287–296.

118. Gondi, S. Right ventricular tissue Doppler and strain imaging: Ready for clinical use? / S. Gondi, H. Dokainish // *Echocardiography*. – 2007. – V. 24 (5). – P. 322–332.
119. Grundy, S. M. The Issue of Statin Safety. Where do We / S. M. Grundy // *Circulation*. – 2005. – V. 111. – P. 3016–3019.
120. Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1999. – V. 33. – P. 2092–2197.
121. Hare, J. L. Association of myocardial strain with left ventricular geometry and prognosis of hypertensive heart disease / J. L. Hare, J. K. Brown, T. H. Marwick // *Am J Cardiol*. – 2008. – V. 102. – P. 87–91.
122. Hatle L. Regional myocardial function – a new approach/ Hatle L. and G. R. Sutherland // *European Heart Journal*. – 2000. – V. 21. – P. 1337–1357.
123. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin 5963 people with diabetes: randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2003. – V. 361. – P. 2005–2016.
124. High-Dose Atorvastatin Enhances the Decline in Inflammatory Markers in Patients With Acute Coronary Syndromes in the MIRACL Study / S. Kinlay, G. G. Schwartz, A. G. Olsson et al. // *Circulation*. – 2003. – V. 108. – P. 1560.
125. Impact of myocardial structure and function postinfarction on diastolic strain measurements: implications for assessment of myocardial viability / T. H. Park, S. F. Nagueh, D. S. Khoury et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2006. – V. 209. – P. 724–731.
126. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines / S. M. Grundy, J. I. Cleeman, C. N. Merz et al. // *Circulation*. – 2004. – V. 110 (2). – P. 227–239.
127. Ingul, C. B. Automated analyses of strain rate and strain: feasibility and clinical implications / C. B. Ingul, H. Torp, S. A. Aase // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2005. – V. 18. – P. 411–418.

128. Ingul, C. B. Prediction of mortality using strain rate in dobutamine stress echocardiography / C. B. Ingul, E. Rozis, T. H. Marwick // *Circulation*. – 2006. – V. 112. – P. 116–135.

129. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patient after coronary artery bypass surgery / S. J. Sbab, D. D. Waters, P. Barter et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – May 20. – V. 51 (20). – P. 1938–1943.

130. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C. P. Cannon, E. Braunwald, C. H. McCabe et al. // *N Engl J Med*. – 2004. – V. 350, № 15. – P. 1495–504.

131. Kleemann, R. HMG-CoA Reductase Inhibitors: Effects on Chronic Subacute Inflammation and Onset of Atherosclerosis Induced by Dietary Cholesterol / R. Kleemann, T. Kooistra // *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. – 2005. – Dec. – V. 5 (6). – P. 441–153.

132. Koyama, J. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis / J. Koyama, P. A. Ray-Sequin, R. H. Falk // *Circulation*. – 2003. – V. 107. – P. 2446–2452.

133. Left atrial myocardial function in either physiologic or pathologic left ventricular hypertrophy: A two-dimensional speckle strain study / A. D'Andrea, G. De Corato, R. Scarafile et al. // *Br J Sports Med*. – 2008. – V. 42 (8). – P. 696–702.

134. Left Ventricular Form and Function Revisited: Applied Translational Science to Cardiovascular Ultrasound Imaging / P. Sengupta, K. Vijay, J. Korinek, J. Narula, M. Vannan, S. Lester, J. Tajik, J. Seward, B. Khandheria, M. Belohlavek // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. – 2007. – V. 20 (5). – P. 539–551.

135. Levine, G. N. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms / G. N. Levine, J. F. Jr. Keaney, J. A. Vita // *N Engl J Med*. – 1995. – V. 332 (8). – P. 512–521.

136. Libby, P. Mechanism of plaque stabilization with statins / P. Libby, M. Aikawa // *American journal of cardiology*. – 2003. – February 20. – P. 4A–8B.

137. Long – term economic outcomes associated with intensive versus moderate lipid-lowering therapy in coronary artery disease: result from the Treating to New Targets (TNT) Trial / D. B. Mark, J. D. Knight, P. A. Cowper et al. // *Am Heart J.* – 2008. – Oct. – V. 156 (4). – P. 698–705.

138. Mari, C. Detection and characterization of hibernating myocardium / C. Mari, W. H. Strauss // *Nucl. Med. Commun.* – 2002. – V. 23, № 4. – P. 311–322.

139. Marwick, T. H. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? / T. H. Marwick // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – V. 47. – P. 1313–1327.

140. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in primary prevention of acute coronary events / P. Ridker, N. Rifai, M. Clearfield et al. // *N Engl J Med.* – 2001. – V. 344. – P. 1959–1965.

141. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive versus Moderate Statin Therapy / C. P. Cannon, B. A. Steinberg, S. A. Murphy et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – V. 48. – P. 438–445.

142. Miller, P. S. J. Cost effectiveness of rosuvastatin in treating patients to low-density lipoprotein cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin and simvastatin (a US analysis of the STELLAR trial) / P. S. J. Miller, D. G. Smith, P. Jones // *Am J Cardiol.* – 2005. – V. 95. – P. 1314–1319.

143. Mirsky, I. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart / I. Mirsky, W. W. Parmley // *Circ Res.* – 1973. – V. 33. – P. 233–243.

144. Mitka, M. Expanding statin use to help more at-risk patients is causing financial heartburn / M. Mitka // *JAMA.* – 2003. – V. 290 (17). – P. 2243–2245.

145. Mitral regurgitation in dilated cardiomyopathy: value of both regional left ventricular contractility and dyssynchrony / E. Donal, C. De Place, G. Kervio et al. // *Eur J Echocardiogr.* – 2009. – V. 10 (1). – P. 133–138.

146. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebocontrolled trial // *Lancet.* – 2002. – № 360. – P. 7–22.

147. Mukhtar, R. Y. Statin – induced myositis: a commonly encountered or rare side effect? / R. Y. Mukhtar, J. P. Reckless // *Curr Opin Lipidol.* – 2005. – V. 16. – P. 640–647.

148. Myocardial deformation abnormalities in patients with aortic regurgitation: a strain rate imaging study / A. Marciniak, G. R. Sutherland, M. Marciniak et al. // *Eur J Echocardiogr.* – 2009. – V. 10 (1). – P. 112–119.

149. Myocardial strain by Doppler echocardiography: validation of a new method to quantify regional myocardial function / S. Urheim, T. Edvardsen, H. Torp et al. // *Circulation.* – 2000. – V. 102. – P. 1158–1164.

150. Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction: detection by a two dimensional tissue Doppler imaging technique / M. Uematsu, K. Miyatake, N. Tanaka et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – V. 26. – P. 217–223.

151. Myocardial velocity gradients detected by Doppler imaging / A. D. Fleming, X. Xia, W. N. McDicken et al. // *Br. J. Radiol.* – 1994. – V. 67. – P. 679–688.

152. New method for evaluating left ventricular wall motion by color coded Doppler imaging: in vitro and in vivo studies / K. Miyatake, M. Uematsu, N. Tanaka et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – V. 25. – P. 717–724.

153. Nissen, S. E. For the REVERSAL Investigators. Comparison of Intensive Versus Moderate Lipid Lowering on the Progression of Coronary Atherosclerosis Measured by Intravascular Ultrasound: A Randomized Controlled Trial / S. E. Nissen // *Circulation.* – 2003. – V. 108. – P. 2723.

154. Nissen, S. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis / S. Nissen, M. Tuzcu, P. Schoenhagen // *JAMA.* – 2004. – V. 291. – P. 1071–1080.

155. Nissen, S. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTERIOD trial / S. Nissen, I. Sipahi // *JAMA.* – 2006. – V. 295. – P. 1556–1565.

156. Noninvasive myocardial strain measurement by a novel automated tracking system from digital image files / B. H. Amundsen, T. Helle-Valle, T. Edvardson et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – V. 47. – P. 789–793.

157. O'Driscoll, G. Simvastatin, an HMGCoenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month / G. O'Driscoll, D. Green, R. R. Taylor // *Circulation.* – 1997. – V. 95. – P. 1126–1131.

158. Okazaki, S. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study / S. Okazaki, T. Yokoyama, K. Miyauchi // *Circulation.* – 2004. – V. 110. – P. 1061–1068.

159. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy / L. J. Shaw, D. S. Berman, D. J. Maron et al. // *Circulation.* – 2008. – V. 117. – P. 1283–1291.

160. Patterns of regional diastolic function in the normal left ventricle: an ultrafast computed tomography study / J. A. Rumberger, R. K. Weiss, A. J. Feiring et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 1989. – V. 14. – P. 119–126.

161. Perk, G. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography – from technical considerations to clinical applications / G. Perk, P. A. Tunick, I. Kronzon // *J. Am. Soc Echocardiogr.* – 2007. – V. 20. – P. 234–243.

162. Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators: The effect of aggressive lowering of low density lipoprotein cholesterol levels and low dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary artery bypass grafts // *N Engl J Med.* – 1997. – V. 336. – P. 153–162.

163. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentration in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial – Lipid lowering arm



(ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial / P. Sever, B. Dahlof, N. Poulter et al. // *Lancet*. – 2003. – V. 361. – P. 1149–1158.

164. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction / Y. H. Park, S. J. Kang, J. K. Song et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2008. – V. 21 (3). – P. 262–267.

165. Prolonged statin-associated reduction in neutrophil reactive oxygen species and angiotensin II type 1 receptor expression: 1-year follow-up / L. Guasti, F. Marina, M. Cosentino et al. // *Eur Heart J*. – 2008. – V. 9. – P. 1118–1126.

166. Pruefer, D. Simvastatin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against inflammatory processes in normocholesterolemic rats / D. Pruefer, R. Scalia, A. M. Lefer // *Arterioscler Thromb Vasc Bio*. – 1999. – V. 19. – P. 2894–2900.

167. Qu, H. Y. Assessment of ischemic myocardium by strain-rate imaging during adenosine stress echocardiography / H. Y. Qu, G. H. Yao, W. Y. Sun // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2007. – V. 23 (6). – P. 725–732.

168. Qualitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: Validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging / T. Edvardsen, B. L. Gerber, J. Garot et al. // *Circulation*. – 2002. – V. 106. – P. 50–56.

169. Rahimtoola, S. H. Concept and evaluation of hibernating myocardium / S. H. Rahimtoola // *Annu. Rev. Med*. – 1999. – V. 50. – P. 75–86.

170. Real-time strain imaging of the left ventricle by ultrasound / A. Heimdal, A. Stoylen, H. Torp, T. Skjaerpe // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. – 1998. – V. 11. – P. 1013–1019.

171. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms / N. B. Schiller, P. M. Shah, M. Crawford et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 1989. – V. 2. – P. 358–3675.

172. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, 13. Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms / N. B. Schiller, P. M. Shah, M. Crawford, A. De Maria, R. Devereux, H. Feigenbaum et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 1989. – V. 2. – P. 358–367.

173. Reduced coronary events in simvastatin-treated patient with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels / S. M. Haffner, C. M. Alexander, T. J. Cook et al. // *Arch. Intern. Med.* – 1999. – V. 159. – P. 2661–2667.

174. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echocardiography / T. Edvardsen, H. Skulstad, S. Aakhus et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – V. 37 (3). – P. 726–730.

175. Regional myocardial velocity imaged by magnetic resonance in patients with ischemic heart disease / S. P. Karwatowski, R. H. Mohiaddin, G. Z. Yang, D. Firmin, St. John, M. Sutton, S. R. Underwood // *Br Heart J.* – 1994. – V. 72. – P. 332–338.

176. Relation of regional cross-fiber shortening to wall thickening in the intact heart. Three-dimensional strain analysis by NMR tagging / F. E. Rademakers, W. J. Rogers, W. H. Guier et al. // *Circulation.* – 1994. – V. 89. – P. 1174–1182.

177. Relationship of plasma brain-type natriuretic peptide levels to left ventricular longitudinal function in patients with congestive heart failure by strain Doppler imaging / A. Yoneyama, J. Koyama, T. Tomita et al. // *Int J Cardiol.* – 2008. – V. 130 (1). – P. 56–63.

178. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial / P. M. Ridker, D. A. Morrow, L. M. Rose et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – V. 45. – P. 1644–1648.

179. REVERSTAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial / S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Schoenhagen et al. // JAMA. – 2004. – V. 43, № 9. – P. 1071–1080.
180. Right ventricular strain rate properties in patients with right ventricular myocardial infarction / G. Sevimli, F. Gundogdu, E. Aksakal et al. // Echocardiography. – 2007. – V. 24(7). – P. 732–738.
181. Saghir, M. Strain rate imaging differentiates hypertensive cardiac hypertrophy from physiologic cardiac hypertrophy (athlete's heart) / M. Saghir, M. Areces, M. Makan // J Am Soc Echocardiogr. – 2007. – V. 20 (2). – P. 151–157.
182. Sengupta, P. P. Tissue Doppler echocardiography: principles and applications / P. P. Sengupta, J. C. Mohan, N. G. Pandian // Indian Heart J. – 2002. – V. 54(4). – P. 368–378.
183. Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2000 / E. S. Ford, A. H. Mokdad, W. H. Giles, G. A. Mensah // Circulation. – 2003. – V. 107 (17). – P. 2185–2189.
184. Singb, V. Expanding roles for atorvastatin / V. Singb, P. Deedwania // Drugs Today (Barc.). – 2008. – Jun. – V. 44 (6). – P. 455–471.
185. Siu, C.-W. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion / C.-W. Siu, C.-P. Lau, H.-F. Tse // Amer. J. Cardiol. – 2003. – V. 92. – P. 1343–1345.
186. Smith, D. G. An economic analysis of the Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study (ACCESS) / D. G. Smith, C. R. McBurney // Pharmacoeconomics. – 2003. – V. 21 (Suppl. 1). – P. 13–23.
187. Spatial orientation of the ventricular muscle band: Physiologic contribution and surgical implications / F. Torrent-Guasp, M. Ballester, Gerald D. Buckberg, MD,<sup>c</sup> Francesc Carreras, MD,<sup>d</sup> Albert Flotats, MD,<sup>d</sup> Carrio I. et al. // Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2001. – V. 122, № 2. – August. – P. 389–392.

188. Speckle tracking echocardiography is a sensitive tool for detection of myocardial ischemia: a pilot study from the catheterization laboratory during percutaneous coronary intervention / R. Winter, R. Jussila, J. Nowak, L. A. Brodin // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2007. – V. 20 (8). – P. 974–981.

189. Speckle-tracking echocardiography correctly identifies segmental left ventricular dysfunction induced by scarring in a rat model of myocardial infarction / Z. B. Popovic, C. Benjam, J. Bian et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2007. – V. 292 (6). – P. H2809–H2816.

190. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association / M. D. Cerqueira, J. S. Wiessman, V. Dilsizian et al. // *Circulation.* – 2002. – V. 105. – P. 539–542.

191. Statin use and lowdensity lipoprotein cholesterol goals in 2004 how are we doing applying National Cholesterol Education Program III Guidelines? (abstr) / B. A. Steinderg, P. O'Hagan, P. Chadwell et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – V. 47 (Suppl 47). – P. 209A.

192. Stoylen, A. Systolic long axis function of left ventricle. Global and regional information / A. Stoylen, T. Skjaerpe // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2003. – V. 37 (5). – P. 253–258.

193. Strain and strain rate imaging by echocardiography – Basic concepts and Clinical applicability / M. Dandel, H. Lehmkuhl, C. Knosalla, N. Suramelashvili, R. Hetzer // *J. Curr Cardiol Rev.* – 2009. – V. 5 (2). – P. 133–148.

194. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function / G. R. Sutherland, S. G. Di, J. Claus et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2004. – V. 17. – P. 788–802.

195. Strain rate and tissue tracking imaging in quantification of left ventricular systolic function in endurance and strength athletes / S. H. Poulsen, S. Hjortshoj, E. Korup et al. // *Scand J Med Sci Sports.* – 2007. – V. 17 (2). – P. 148–155.

196. Strain rate imaging by ultrasound in the diagnosis of regional dysfunction of the left ventricle / A. Stouylen, A. Heimdal, K. Bjornstad et al. // *Echocardiography*. – 1999. – V. 16 (4). – P. 321–329.

197. Strain-rate imaging during dobutamin stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia / J. U. Voigt, B. Exner, K. Schmiedehausen et al. // *Circulation*. – 2003. – V. 107. – P. 2120–2126.

198. Stress distribution in the canine left ventricle during diastole and systole / D. D. Jr. Streeter, R. N. Vaishnav, D. J. Patel et al. // *Biophys J*. – 1970. – V. 10. – P. 345–363.

199. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert / E. Picano, F. Lattanzi, A. Orlandini et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 1991. – V. 17. – P. 666–669.

200. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert / E. Picano, F. Lattanzi, A. Orlandini et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 1991. – V. 17. – P. 666–669.

201. The CCAIT Study Group: Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography: The Canadian Coronary Atherosclerosis Interventional Trial / D. Waters, L. Higginson, P. Gladstone et al. // *Circulation*. – 1994. – V. 89. – P. 959–968.

202. The effects of atorvastatin on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction / S. Hosokawa, Y. Hiasa, T. Tomokane et al. // *Clin Cardiol*. – 2006. – V. 29. – P. 357–362.

203. Three-dimensional evaluation of dobutamine-induced changes in regional myocardial deformation in ischemic myocardium using ultrasonic strain measurements: the role of circumferential shortening / H. Tanaka, Y. Oishi, Y. Mizuguchi et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2007. – V. 20 (11). – P. 1294–1299.

204. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases / C. M. Yu, J. E. Sanderson, T. H. Marwick, J. K. Oh // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – V. 20 (3). – P. 234–243.

205. Tissue Doppler imaging evaluation of cardiac adaptation in severe pulmonary hypertension / S. Huez, J. L. Vachiéry, P. Unger et al. // *Am J Cardiol.* – 2007. – V. 100 (9). – P. 1473–1478.

206. Tissue-Doppler strain-mapping in the assessment of the extent of chronic myocardial infarction: validation using magnetic resonance imaging / M. M. Kylmälä, M. K. Antila, S. M. Kivistö et al. // *Eur J Echocardiogr.* – 2008. – V. 9 (5). – P. 678–684.

207. Troseid, M. Statin – associated myopathy with normal creatine kinase levels. Case report from a Norwegian family / M. Troseid, O. A. Henriksen, S. Lindal // *APMIS.* – 2005. – V. 113. – P. 635–637.

208. Two-dimensional strain imaging: a new echocardiographic advance with research and clinical applications / N. J. Artis, D. L. Oxborough, G. Williams et al. // *Int J Cardiol.* – 2008. – V. 123, № 3. – P. 240–248.

209. Two-dimensional strain to assess regional left and right ventricular longitudinal function in 100 normal fetuses / G. Di Salvo, M. Russo, D. Paladini, M. Felicetti, B. Castaldi, A. Tartaglione, L. di Pietto, C. Ricci, C. Morelli, G. Pacileo, R. Calabro // *European J. of Echocardiography.* – 2008. – V. 9. – P. 754–756.

210. Two-dimensional strain-a novel software for real time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function / M. Leitman, P. Lysyansky, S. Sidenko et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2004. – V. 17. – P. 1021–1029.

211. Two-dimensional tracking and TDI are consistent methods for evaluating myocardial longitudinal peak strain in left and right ventricle basal segments in athlete / L. Stefani, L. Toncelli, M. Gianassi, P. Manetti, V. Di Tante, M. Vono, A. Moretti, B. Cappelli, G. Pedrizzetti, G. Galanti // *Cardiovascular*

212. Usefulness of two-dimensional speckle strain for evaluation of left ventricular diastolic deformation in patients with coronary artery disease / H. Y. Liang, S. Cauduro, P. Pellukka et al. // *Am J Cardiol.* – 2006. – V. 98 (12). – P. 1581–1586.

213. Utility of tissue Doppler and strain echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / K. R. Prakasa, J. Wang, H. Tandri et al. // *Am J Cardiol.* – 2007. – V. 100. – P. 1473–1478.

214. Veyrat, C. Myocardial Doppler tissue imaging: past, present and future / C.Veyrat, D.Pellerin, F. Larrazet // Arch Mal Coeur Vaiss. – 1997. – V. 90 (10). – P. 1391–1402.

215. Voigt, J. U. Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function / J. U. Voigt, F. A. Flachskampf // Z. Kardiol. – 2004. – V. 93. – P. 249–258.

216. Waggoner, A. D. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function / A. D. Waggoner, S. M. Bierig // J Am Soc Echocardiogr. – 2001. – V. 14 (12). – P. 1143–1152.

217. Water, D. D. Safety of big-dose atorvastatin therapy / D. D. Water // Am J Cardiol. – 2005. – Sep 5. – V. 96 (5A). – P. 69F–75F.

218. Waters, D. D. Early statin therapy in acute coronary syndromes: the successful cycle of evidence, guidelines, and implementation / D. D. Waters, I. Ku // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Oct 6. – V. 54 (15). – P. 1434–1437.