

На правах рукописи

Атабаева Лина Салимовна

Оценка функциональной значимости поражения коронарного русла и перфузии миокарда у больных ишемической болезнью сердца по данным миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии.

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2022

Работа выполнена в отделе ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Саидова Марина Абдулатиповна

Доктор медицинских наук, профессор

Староверов Игорь Иванович

Официальные оппоненты:

Алехин Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения "Центральная клиническая больница с поликлиникой" Управления делами Президента Российской Федерации

Явелов Игорь Семенович – доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 121552, г. Москва 3-я Черепковская 15-А.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, <http://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается на сегодняшний день основной причиной преждевременной смерти населения в экономически развитых странах [Virani S.S. et al., 2020]. «Золотым стандартом» диагностики ИБС является коронароангиография (КАГ), однако, согласно международным клиническим рекомендациям, обследование пациентов с подозрением на ИБС должно начинаться с функциональных визуализирующих проб или компьютерной томографии с контрастированием коронарных артерий (КА) [Knuuti J., et al, 2020]. Пациентам с установленным диагнозом ИБС принятие решения о реваскуляризации миокарда должно основываться на оценке функциональной значимости стенозов КА [Knuuti J., et al, 2020; Neumann F.J. et al., 2019]. Одним из наиболее распространенных неинвазивных визуализирующих методов диагностики преходящей ишемии миокарда является стресс-эхокардиография (Стресс-ЭхоКГ), которая отличается высокой информативностью, простотой проведения, безопасностью для пациентов и относительно небольшой стоимостью [Pellikka P.A.et al., 2020]. Значимым ограничением данного метода является плохая визуализация сердца, которая встречается у 20-30% пациентов. Решением этой проблемы стало использование при Стресс-ЭхоКГ ультразвуковых контрастных препаратов (УКП), представляющих собой взвесь микропузырьков инертного газа в фосфолипидной или белковой оболочке. Эти микропузырьки при внутривенном введении проходят через микроциркуляторное русло легких и заполняют левые камеры сердца, улучшая визуализацию границ эндокарда левого желудочка (ЛЖ) [Senior R. et al., 2017]. Использование УКП позволяет с большей достоверностью обнаруживать преходящие нарушения локальной сократимости (НЛС) ЛЖ, в особенности, у пациентов с неоптимальной визуализацией сердца [Plana J.C. et al., 2008; Porter T.R. et al., 2013; Thomas D. et al., 2012]. Дополнительным преимуществом метода является возможность выявления нарушений перфузии миокарда, которые могут предшествовать появлению НЛС или возникать при нормальной сократимости [Knuuti J., et. al, 2020; Pellikka P.A.et. al., 2020].

Несмотря на высокую информативность, миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография (МКСтресс-ЭхоКГ) остается субъективным методом, зависящим от опыта и квалификации специалиста, в связи с чем актуальность приобретает

использование методов количественной оценки ишемии миокарда. Одним из таких методов является спекл-трекинг эхокардиография (СТЭ), позволяющая оценивать деформацию миокарда и выявлять субклинические нарушения систолической функции ЛЖ [Bansal M. et al., 2013]. СТЭ в сочетании с визуальной оценкой локальной сократимости при проведении Стресс-ЭхоКГ положительно зарекомендовала себя в ряде исследований [Ng A.C. et. al. 2009; Aggeli C. et. al. 2015; Joyce E. et. al., 2015; Rumbinaitė et. al., 2016]. Однако, критически важным условием для данной методики является оптимальная визуализация всех сегментов ЛЖ, которой не всегда удается достичь при стандартном эхокардиографическом исследовании. По данным немногочисленных исследований, существующих на сегодняшний день, при введении УКП значительно возрастает количество сегментов ЛЖ, пригодных для анализа деформации миокарда [Zoppellaro G. et. al., 2016; Medvedofsky D. et. al., 2018; Nagy A.I. et. al., 2015], однако, необходимо дальнейшее изучение данного метода на большом количестве пациентов с различной степенью поражения коронарного русла. Особый интерес представляют пациенты с «пограничными» стенозами КА, так как такие стенозы в большинстве случаев не являются гемодинамически значимыми [Wu J. et al., 2016; Toth G. et al., 2014] или проявляются довольно умеренной ишемией, в связи с чем повышение диагностической ценности Стресс-ЭхоКГ в этой группе пациентов представляется наиболее актуальным.

Цель: определить диагностические возможности миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии в оценке функциональной значимости коронарных стенозов различной степени выраженности у больных ИБС.

Задачи исследования.

1. Разработать протокол проведения МКСтресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой;
2. Изучить возможности применения УКП при оценке локальной сократимости и параметров деформации миокарда у больных с различным качеством визуализации сердца;
3. Сравнить диагностическую ценность стандартной Стресс-ЭхоКГ, МКСтресс-ЭхоКГ, а также комбинации этих методов со СТЭ в диагностике преходящей ишемии миокарда, в том числе, в различных бассейнах КА;

4. Оценить диагностическую ценность стандартной Стресс-ЭхоКГ, МКстресс-ЭхоКГ, а также комбинации этих методов со СТЭ в оценке гемодинамической значимости «пограничных» (50-75%) стенозов КА, а также стенозов более 75%;
5. Провести анализ динамики региональной продольной деформации ЛЖ в зонах преходящей ишемии миокарда в зависимости от степени стенозирования КА.

Научная новизна.

В настоящей работе впервые проведено сравнение диагностической ценности стандартной стресс-ЭхоКГ, МКстресс-ЭхоКГ и СТЭ в зависимости от локализации и степени стенозирования КА у пациентов с различным качеством визуализации ЛЖ и различным поражением коронарного русла. Впервые описана диагностическая ценность комбинации МКстресс-ЭхоКГ и СТЭ у пациентов с «пограничными» (50-75%) стенозами КА. Также впервые при сравнении МКстресс-ЭхоКГ и СТЭ проводились пробы с физической нагрузкой.

Практическая значимость

На основании данных, полученных в исследовании, разработан протокол проведения МКстресс-ЭхоКГ с полугоризонтальной велоэргометрией, а также предложен способ обработки контрастных изображений с помощью методики СТЭ. Новая методика позволяет повысить диагностическую ценность стандартной Стресс-ЭхоКГ, а также оценить сократимость, перфузию и деформацию миокарда ЛЖ на одних и тех же изображениях. Внедрение МКстресс-ЭхоКГ в алгоритм обследования пациентов с ИБС позволяет избежать проведения дальнейших уточняющих методов исследования (в том числе инвазивных), а также снизить затраты на обследование.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование УКП улучшает визуализацию границ эндокарда ЛЖ, в особенности – в апикальных сегментах, что позволяет улучшить диагностику НЛС как в покое, так и на пике нагрузки, а также уменьшить межоператорскую вариабельность в оценке сократимости и параметров деформации миокарда;
2. МКстресс-ЭхоКГ по сравнению со стандартной Стресс-ЭхоКГ обладает более высокой точностью и прогностической ценностью отрицательного результата у пациентов с поражением передней нисходящей артерии (ПНА), а также более высокой точностью у пациентов с «пограничными» (50-75%) стенозами КА;

3. Использование УКП позволяет более точно оценивать параметры деформации миокарда при обработке изображений с помощью методики СТЭ;
4. СТЭ в комбинации с МКСтресс-ЭхоКГ обладает высокой чувствительностью, но относительно низкой специфичностью, в связи с чем должна использоваться в качестве дополнительного количественного метода диагностики ишемии миокарда и сочетаться с визуальной оценкой сократимости и перфузии.

Внедрение результатов в практику

Основные результаты исследования внедрены в практику отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России.

Апробация результатов

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 19 августа 2021 г. (протокол № 76). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 5 статей и 3 тезиса. Материалы работы представлены на российских и международных конференциях.

Личный вклад автора

Автором проведен сбор и анализ литературы по теме исследования, выполнен набор пациентов, составлена общая база данных. Автор принимал непосредственное участие в проведении нагрузочных проб, а также выполнял постобработку изображений с помощью методики СТЭ. По результатам исследования автором выполнена статистическая обработка полученных данных, написаны все разделы диссертации, подготовлены печатные работы и устные сообщения.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 142 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 137 источников. Работа иллюстрирована 40 рисунками и 16 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 50 пациентов с установленным или предполагаемым диагнозом ИБС. Все пациенты проходили обследование и лечение на базе клинических отделений ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России. Характеристики пациентов представлены в таблице № 1.

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование (n = 50)

Характеристики	Значения
Средний возраст, М ± SD	62 ± 9,1
Пол, n (%)	Муж. – 42 (82%) Жен. – 8 (18%)
Клинические характеристики, анамнез, факторы риска:	
ИМТ, м ² /кг; Me [Q1; Q3]	27,4 [24,2;30]
Плохое «УЗ-окно», n (%)	28 (56%)
ПИКС, n (%)	26 (52%)
ОИМ, n (%)	5 (10%)
Снижение ФВ ЛЖ (<52% муж., <54% жен.), n (%)	5 (10%)
Предшествующие ЧКВ, n (%)	41 (82%)
Наличие болевого синдрома в грудной клетке, n (%)	32 (64%)
Гипертония, n (%)	47 (94%)
Дислипидемия, n (%)	28 (56%)
Сахарный диабет, n (%)	10 (20%)
Курение, n (%)	29 (52%)
Наследственность, n (%)	15 (30%)
Данные КАГ, n (%)	
Поражение одной КА	17 (34%)
Поражение двух КА	20 (40%)
Поражение трех КА	8 (16%)
Поражение ПНА	35 (70%)
Поражение ОА	27 (54%)
Поражение ПКА	19 (38%)

Пациенты включались в исследование согласно критериям включения и исключения.

Критерии включения: типичная клиника стенокардии с высокой предтестовой вероятностью ИБС; подтвержденный диагноз ИБС (в том числе с очаговым повреждением миокарда) со стенозами КА, суживающими просвет артерии более, чем на 50% по данным КАГ, давностью не более трех месяцев.

Критерии исключения: возраст старше 80 лет; острое нарушение мозгового кровообращения; недостаточность кровообращения 3-4 ФК по NYHA; высокая легочная гипертензия; нарушение ритма сердца (НРС): постоянная форма фибрилляции

предсердий (ФП), частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), желудочковая тахикардия (ЖТ); расслаивающая аневризма аорты; тяжелые пороки сердца; неконтролируемая АГ; аллергические реакции на УКП и йод-содержащие контрастные препараты; невозможность выполнения пробы с физической нагрузкой.

45 пациентам, включенным в исследование, в течение 3 месяцев, предшествующих госпитализации, проводилась КАГ. Также включено 5 пациентов без предшествующей визуализации коронарного русла с типичной клиникой стенокардии. Всем пациентам проводилась стандартная Стресс-ЭхоКГ, МКСтресс-ЭхоКГ, а также постобработка изображений с помощью методики СТЭ. Пациентам с неизвестной коронарной анатомией проводилась КАГ вне зависимости от результата пробы. 12 пациентам (15 КА) с «пограничными» стенозами было выполнено измерение фракционного резерва кровотока (ФРК). Решение о тактике лечения принималось на основании клинической картины, результатов нагрузочных проб и данных ангиографии. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

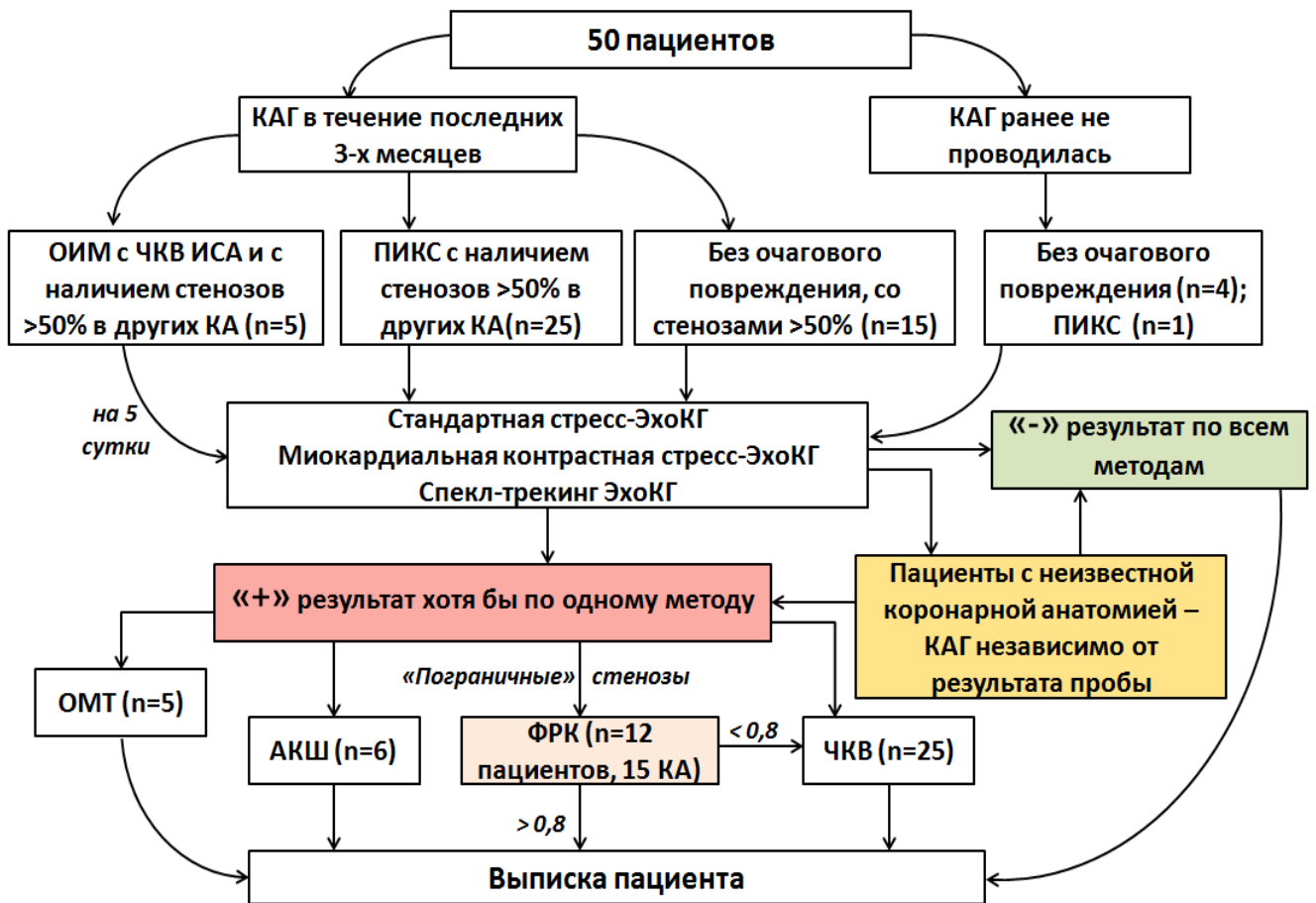


Рисунок 1. Дизайн исследования

Таким образом, стенозы более 50% по данным КАГ были обнаружены в 81 КА. В зависимости от степени поражения, КА были разделены на 2 группы: «пограничные» (50-75%) стенозы (n=45) и стенозы более 75% (n=36 КА).

Методы исследований

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-инструментальное обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, анализы крови, ЭКГ, ЭхоКГ и другие исследования, необходимые для конкретного пациента.

Стандартная Стресс-ЭхоКГ и МКСтресс-ЭхоКГ с полугоризонтальной велоэргометрией

В качестве подготовки к пробе пациентам за 48-72 часа отменялась плановая антиангинальная терапия (бета-блокаторы, нитраты, антагонисты кальция, ингибиторы If-каналов). При необходимости пациенты переводились на прием короткодействующих антиангинальных препаратов, которые отменялись за 12-24 часа до пробы. Для проведения исследования использовались ультразвуковой прибор экспертного класса EPIQ 7 (Philips, Германия), полугоризонтальный велоэргометр, автоматизированный комплекс "Кардио ЭФИ - Астрокард" (Медитек, Россия). В покое проводилась запись эхокардиографических изображений из стандартных позиций (парастернальный доступ: по короткой и длинной осям ЛЖ; апикальный доступ: четырех-, двух- и трехкамерная позиции). Затем пациенту внутривенно болюсно вводилось 0,5-0,8 мл УКП SonoVue (Bracco, Швейцария) и 10 мл физиологического раствора за 20 с. После достижения равномерного контрастирования полости ЛЖ проводилась запись контрастных изображений из апикальных позиций для оценки локальной сократимости. Далее для оценки миокардиальной перфузии пациенту дополнительно вводилось такое же количество УКП, после чего применялось несколько коротких импульсов с механическим индексом $>0,9$ («Flash»), что приводило к разрушению микропузырьков, находящихся в микрососудистом русле миокарда. Оценка перфузии проводилась на основании повторного заполнения миокарда контрастным препаратом. Далее выполнялась нагрузочная проба по стандартному протоколу велоэргометрии Брюса с начальной нагрузкой 25 Вт и ступенчатым приростом нагрузки на 25 Вт каждые 3 минуты. В течение всего исследования проводилась запись ЭКГ, измерение АД на каждой ступени, контроль клинического состояния пациента. Для прекращения пробы использовались стандартные критерии [Pellikka P.A. et. al., 2020]. На пике нагрузки

проводилась запись стандартных эхокардиографических изображений, а затем – контрастных изображений после введения 0,5-0,8 мл УКП с 10 мл физиологического раствора. Оценка перфузии на пике нагрузки и в периоде восстановления, проводилась по тому же принципу, что описан выше.

Для оценки тяжести НЛС использовались 18-сегментарная модель ЛЖ и качественная 4-балльная шкала оценки сократимости, где 1 – нормальная сократимость, 2 – гипокинезия, 3 – акинезия, 4 – дискинезия. Критерием положительной пробы считалось появление на пике нагрузки новых зон НЛС или усугубление исходных (пример представлен на рисунке 2). Оценка миокардиальной перфузии осуществлялась на основании характера повторного накопления УКП в миокарде после его разрушения высокоэнергетическими импульсами. В норме оно происходит за 5 с в покое и за 2 с во время нагрузки. Для оценки контрастирования сегментов использовалась трехбалльная шкала: 1 балл — нормальное и своевременное контрастирование; 2 балла — отсроченное или неполное контрастирование; 3 балла — отсутствие контрастирования. Критерием положительной пробы считалось появление новых нарушений перфузии миокарда во время нагрузки или усугубление исходных.



Рисунок 2. Пациент со стенозом ПНА 80%; трехкамерная апикальная позиция. В покое зон НЛС не определялось. На пике нагрузки отмечалось появление зоны гипокинезии по передне-перегородочной стенке ЛЖ (указана стрелками). При использовании УКП зона НЛС визуализируется более четко.

СТЭ в сочетании со стандартной Стресс-ЭхоКГ и МКСтресс-ЭхоКГ

Для оценки глобальной (ГПС) и региональной (РПС) продольной деформации миокарда проводилась постобработка стандартных и контрастных изображений из

апикальных позиций в покое и на пике нагрузки. Количественный анализ изображений проводился на рабочей станции Qlab 11.0 (Philips, Германия) с использованием программы auto Cardiac Motion Quantification (aCMQ). Программное обеспечение автоматически определяло границы эндокарда и эпикарда ЛЖ, позволяя при необходимости проводить ручную коррекцию контрольных точек. После обработки полученных изображений в трех апикальных позициях, программное обеспечение представляло значение ГПС во всех 18 сегментах ЛЖ в виде так называемого «бычьего глаза» (пример представлен на рисунке 3). ГПС использовался для оценки систолической функции всего ЛЖ, а РПС – для оценки деформации миокарда непосредственно в бассейне кровоснабжения определенной КА. За нормальный показатель принималось значение -20% . Критерием положительной пробы считалось снижение РПС в бассейне какой-либо КА на максимуме нагрузки (вне зависимости от значений ГПС), критерием отрицательной пробы – увеличение РПС (и соответственно – ГПС) в бассейне всех КА.

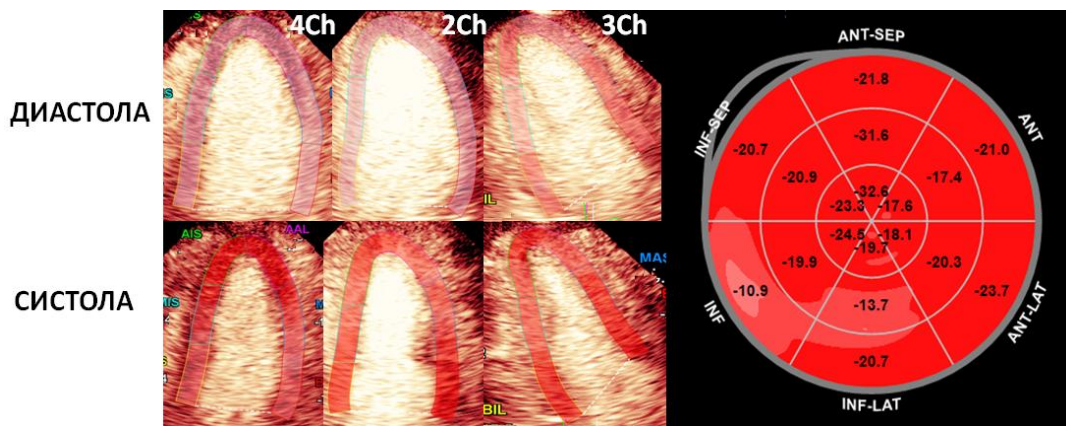


Рисунок 3. Сочетание контрастной ЭхоКГ и СТЭ у пациента с окклюзией ПКА. Справа представлены значения ГПС в виде «бычьего глаза». В области базального сегмента нижней стенки ЛЖ (бассейн ПКА) наблюдается незначительное снижение РПС.

Коронароангиография и фракционный резерв кровотока

КАГ выполнялась на аппарате Allura Xper FD-10 (Philips, Германия) с применением катетера диаметром 6F, который устанавливался в устье КА через лучевой доступ. Гепарин вводился по стандартной схеме под контролем активированного времени свертывания (АВС), которое поддерживалось в пределах 250-300с. Для контрастирования КА использовались неионные йодсодержащие контрастные препараты. Количественный анализ ангиограмм проводился визуально и автоматически с помощью системы «Xcelera». При измерении ФРК для дилатации эпикардиальных

артерий интракоронарно вводился нитроглицерин 250 мкг. Затем интракоронарный датчик подвели к кончику направляющего катетера для измерения давления в проксимальной части коронарного русла. После нормализации кривых давления интракоронарный датчик проводили дистальнее стеноза. Максимальная гиперемия КА достигалась путем введения в артерию папаверина (для ЛКА – 20 мг, для ПКА – 12 мг). Далее выполнялось измерение ФРК путем мануальной обратной тракции датчика по направлению к устью КА для определения гемодинамической значимости атеросклеротической (за конечный результат принималось минимальное значение). Значение $\text{ФРК} \geq 0,8$ расценивалось как гемодинамически незначимое, $\text{ФРК} < 0,80$ – как гемодинамически значимое.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием языка программирования R (версия 4.1.0.), пакета Statistica (версия 10) и Medcalc (версия 5). Данные с нормальным характером распределения представлялись в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$), а данные с распределением, отличным от нормального – в виде медианы (Me) с двадцать пятым ($Q1$) и семьдесят пятым ($Q3$) квартилями. При нормальном распределении данные между собой сравнивались с помощью критерия Стьюдента, при несоответствии данных нормальному распределению – с помощью U-теста по методу Манна-Уитни (между группами) и критерия Вилкоксона (внутри группы). Для оценки межоператорской вариабельности для качественных параметров определялся коэффициент согласия, или каппа (κ) Коэна, а для количественных параметров – коэффициента вариации (CV). Корреляционный анализ между данными проводился с помощью построения графика Бленда-Альтмана и расчета коэффициента корреляции Спирмена (r). Для тестов оценивались чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность положительного (ППР) и отрицательного (ПОР) результатов с расчетом доверительных интервалов (методом Клоппера-Пирсона). Тесты также сравнивались между собой по указанным характеристиками с расчетом статистической значимости (p). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Множественные парные сравнения для точности, чувствительности и специфичности тестов проводились с использованием критерия Мак-Немара с поправкой на непрерывность, а для ППР и ПОР – с использованием модели, предложенной Московичем (Moskowitz) и Пепе (Pepe), которая основана на

оценке относительных прогностических значений (rPPV и rNPV). В завершение проводимых сравнений применялась поправка Бенджамина-Хохберга на множественные сравнения. Чувствительность и специфичность СТЭ в прогнозировании стенозов КА >50% и >75% определялись с помощью ROC-анализа с оценкой ROC-кривых и оптимальных пороговых значений для дельты РПС.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСЛЕДОВАНИЯ

Показатели нагрузочных проб, клинические и гемодинамические реакции пациентов на нагрузку приведены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели нагрузочных проб

Параметры нагрузки	Me [Q1,Q3]
Интенсивность нагрузки (Вт)	100 [75;125]
Длительность нагрузки (мин.)	12 [9;15]
ЧСС в покое (уд. в мин.)	74 [64;80]
ЧСС на пике (уд. в мин.)	131 [120;139]
САД в покое (мм рт.ст.)	130 [120;139]
САД на пике (мм рт.ст.)	210 [190;220]
ДАД в покое (мм рт.ст.)	80 [80;86]
ДАД на пике (мм рт.ст.)	105 [100;110]
Результаты нагрузочных проб	n (%)
Достижение субмаксимальной ЧСС	22 (44%)
Возникновение преходящих НЛС по данным стресс-ЭхоКГ	30 (60%)
Возникновение преходящих НЛС по данным МКстресс-ЭхоКГ	32 (64%)
Возникновение ишемической динамики на ЭКГ	16 (32%)
Ишемическая динамика на ЭКГ + преходящие НЛС	11 (22%)
Возникновение боли ангинозного характера	27 (54%)
«Безболевая» ишемия миокарда	12 (24%)
Возникновение боли в грудной клетке без объективных признаков преходящей ишемии миокарда	7 (14%)
Реакции пациентов на нагрузку	n (%)
Повышение САД более 220 мм рт.ст.	12 (24%)
Повышение ДАД более 120 мм рт.ст.	5 (10%)
Наджелудочковая одиночная и парная экстрасистолия	4 (8%)
Желудочковая мономорфная одиночная экстрасистолия	7 (14%)
Неустойчивые пароксизмы НЖТ	1 (2%)
Полиморфная желудочковая экстрасистолия, пароксизмы ЖТ	0
Нарушения проводимости сердца	0
Аллергические реакции на введение УКП	0

Из 900 проанализированных сегментов в покое до введения УКП неудовлетворительная визуализация эндокарда ЛЖ отмечалась в 195 (21,7%) сегментах, после введения УКП – в 34 (3,7%), на пике нагрузки количество сегментов с

неудовлетворительной визуализацией составило 212 (23,5%) и 40 (4,4%) соответственно (рисунок 4). Эти сегменты исключались из дальнейшего анализа.

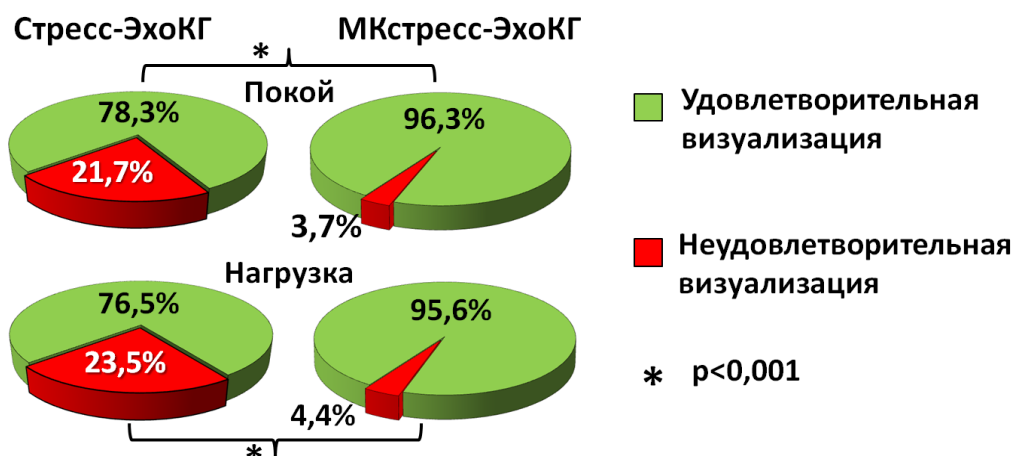


Рисунок 4. Распределение сегментов ЛЖ в зависимости от качества их визуализации при Стресс-ЭхоКГ и МКСтресс-ЭхоКГ в покое и на пике нагрузки. Общее количество сегментов: $n=900$.

Таким образом, введение контрастного препарата увеличило количество сегментов, пригодных для анализа локальной сократимости и деформации миокарда, на 18% в покое и на 19,1% на пике нагрузки с высокой статистической достоверностью ($p<0,001$). Наилучшая визуализация при введении УКП достигалась в апикальных сегментах ЛЖ (рисунок 5).

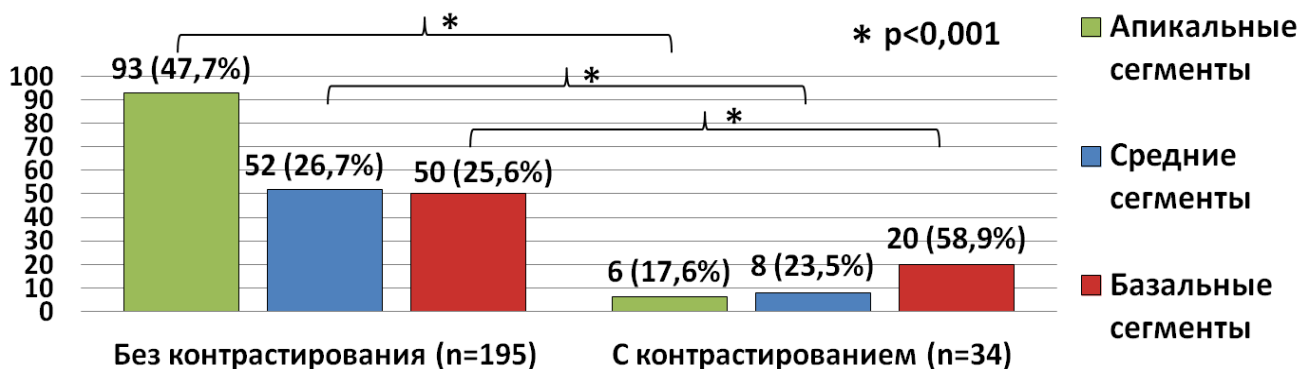


Рисунок 5. Гистограмма, демонстрирующая распределение сегментов ЛЖ с неудовлетворительной визуализацией в зависимости от их локализации при стандартном и контрастном эхокардиографическом исследовании.

Далее для оценки влияния качества визуализации на выявление НЛС было проведено сравнение частоты обнаружения НЛС в сегментах ЛЖ с удовлетворительной визуализацией (для этого из анализа исключались сегменты с неудовлетворительной визуализацией), и для всех 900 сегментов ЛЖ (таблица 3).

Таблица 3. Обнаружение НЛС по данным Стресс-ЭхоКГ и МКСтресс-ЭхоКГ

НЛС		Сегменты ЛЖ с хорошей визуализацией			Все сегменты ЛЖ		
		Стресс-ЭхоКГ	МКСтресс-ЭхоКГ	Р	Стресс-ЭхоКГ	МКСтресс-ЭхоКГ	Р
Гипокинезия	Покой	5,9% [0; 13,8]	6,7% [0; 14,3]	0,83	5,56% [0; 11,1]	5,56% [0; 15,3]	0,027
	Пик	16,7% [10; 24,3]	14,3% [9,1; 26,7]	0,79	11,1% [5,56; 16,7]	16,7% [11,1; 27,8]	0,001
Акинезия	Покой	0 [0; 6,8]	0 [0; 6,8]	0,83	0 [0; 5,56]	0 [0; 5,56]	0,573
	Пик	2,8% [0; 14,3]	5,7% [0; 14,3]	0,45	2,8% [0; 11,1]	5,56% [0; 20,8]	0,002
Дискинезия	Покой	0 [0;0]	0 [0;0]	0,37	0 [0;0]	0 [0;0]	0,371
	Пик	0 [0;0]	0 [0;0]	0,37	0 [0;0]	0 [0;0]	0,371

В таблице представлены медианы с интерквартильными размахами процентов обнаружения сегментов с НЛС в сегментах с удовлетворительной визуализацией (n в покое = 705 сегментов ЛЖ; n на пике нагрузки = 688 сегментов ЛЖ), а также во всех сегментах ЛЖ ($n=900$).

Сегментарный анализ показал, что процент обнаружения НЛС при МКСтресс-ЭхоКГ в сегментах с удовлетворительной визуализацией несколько выше, чем при стандартной Стресс-ЭхоКГ, однако, статистически значимых различий между двумя методами выявлено не было. При включении в анализ сегментов с неудовлетворительной визуализацией, были выявлены статистически значимые различия в выявлении гипокинезии (как в покое, так и на пике нагрузки) и акинезии на пике нагрузки. Отдельно стоит отметить пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. Из 28 пациентов с многососудистым поражением, МКСтресс-ЭхоКГ позволила диагностировать переходящие НЛС более, чем в одном бассейне КА у 13 (46,4%), а стандартная Стресс-ЭхоКГ – у 9 (32,1%) пациентов.

Так как Стресс-ЭхоКГ является субъективным методом исследования, следующим этапом работы стало сравнение межоператорской вариабельности в оценке НЛС и деформации миокарда при стандартной Стресс-ЭхоКГ и МКСтресс-ЭхоКГ. Эхокардиографические изображения были оценены двумя специалистами (опыт работы более 10 лет и менее 5 лет). При этом, было обнаружено, что межоператорская вариабельность в оценке НЛС значительно уменьшается при использовании УКП (таблица 4).

Таблица 4. Согласие между специалистами в оценке НЛС в сегментах ЛЖ.

НЛС	к в покое		к на пике нагрузки	
	Контраст – (n=705)	Контраст + (n=866)	Контраст – (n=688)	Контраст + (n=860)
Все НЛС	0,6 [0,52-0,7]	0,77 [0,71-0,83]	0,56 [0,49-0,63]	0,75 [0,73-0,82]
Гипокинезия	0,54 [0,43-0,67]	0,72 [0,64-0,81]	0,48 [0,39-0,58]	0,69 [0,63-0,75]
А- дискинезия	0,69 [0,58-0,81]	0,81 [0,69-0,88]	0,63 [0,53-0,73]	0,79 [0,72-0,85]

В таблице представлен коэффициент согласия (каппа Коэна) с ДИ. При стандартной стресс-ЭхоКГ величина k варьируется от средней до высокой, а при использовании УКП повышается почти до идеального уровня. $k=0-0,2$ – низкий уровень согласия; $k=0,21-0,4$ – удовлетворительный; $k=0,41-0,6$ – средний; $k=0,61-0,8$ – высокий; $k=0,81-1$ – практически полное согласие.

Для параметров деформации был рассчитан коэффициент вариации (CV). Было отмечено, что коэффициент вариации при использовании УКП снижается, что говорит о большей согласованности специалистов (таблица 5).

Таблица 5. Согласие между специалистами в оценке деформации миокарда

Параметры деформации	CV без контрастирования		CV с контрастированием	
	Покой	Нагрузка	Покой	Нагрузка
ГПС	7,1%	7,5%	6,3%	5,2%
РПС ПНА	11,7%	12%	6,4%	7,3%
РПС ОА	8,5%	9,8%	8%	6,3%
РПС ПКА	12%	11,8%	10,2%	10,4%

В таблице представлены значения коэффициентов вариации в покое и на пике нагрузки для ГПС и РПС в разных бассейнах КА. $CV < 10\%$ – степень рассеивания данных низкая; $CV = 10-20\%$ – средняя; $CV > 20\%$ – высокая.

У 13 пациентов не удалось провести оценку перфузии миокарда в связи со сложностью получения стабильных изображений в течение 5 сердечных циклов из-за частого, глубокого дыхания пациентов во время выполнения физической нагрузки. На рисунке 6 представлена зависимость между выраженностью НЛС и нарушений и нарушений перфузии миокарда у 37 пациентов. Коэффициент Спирмена составил 0,7 в покое и 0,94 на пике нагрузки, что указывает на высокую прямую зависимость между нарушениями перфузии и НЛС. На пике нагрузки не отмечалось появлений дефектов перфузии миокарда без НЛС, однако, в покое у 4 пациентов с нормальной

сократимостью наблюдалось снижение перфузии в бассейне пораженной КА, что объясняет более низкий коэффициент Спирмена в покое.

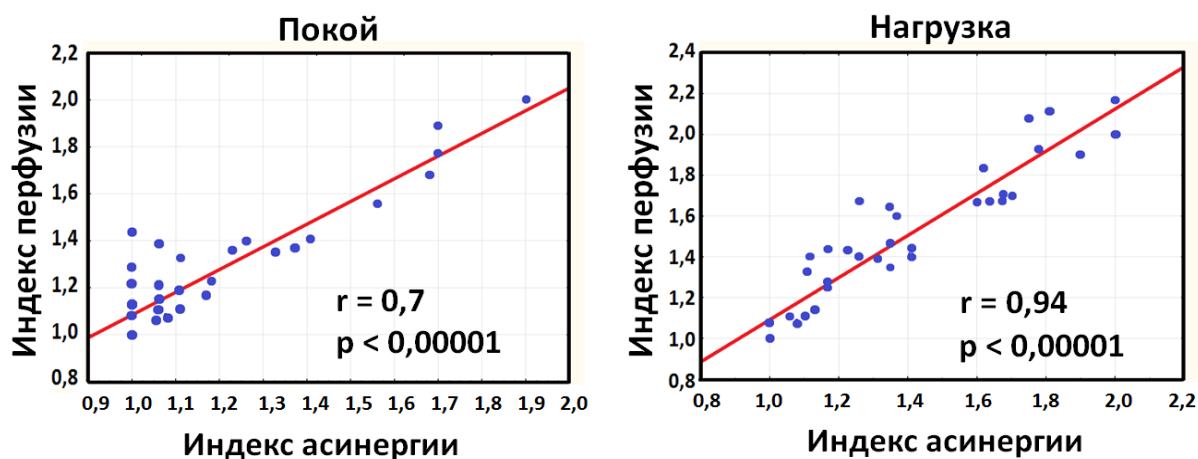


Рисунок 6. Корреляционный анализ с расчетом коэффициента Спирмена (r) между величинами ИА и ИП в покое и на пике нагрузки ($n=37$). $r \leq 0,35$ – корреляция слабая; $r=0,36-0,69$ – средняя; $r=0,7-1$ – сильная.

Кроме того, было отмечено, что зоны нарушенной перфузии в большинстве случаев превышали по распространенности зоны НЛС. Процентная доля сегментов с НЛС в покое составила $12,5 \pm 2,5\%$ (среднее значение \pm стандартная ошибка), на пике нагрузки – $26,6 \pm 2,9\%$, а сегментов с нарушением перфузии $17,4 \pm 2,7\%$ в покое и $32,6 \pm 3,1\%$ на пике нагрузки.

Далее проведено сравнение диагностической ценности Стресс-ЭхоКГ, МКСтресс-ЭхоКГ, СТЭ/УКП- и СТЭ/УКП+ (с использованием в качестве референсных методов КАГ и ФРК в 15 КА с «пограничными» стенозами КА). Наиболее высокая чувствительность в диагностике преходящей ишемии миокарда была отмечена у МКСтресс-ЭхоКГ и СТЭ/УКП+. Однако, методики с применением СТЭ обладали относительно невысокой специфичностью, что отразилось на остальных параметрах диагностической ценности. Тем не менее, на данном этапе достичь критериев статистической значимости различий не удалось ввиду небольшой выборки пациентов (таблица 6). Далее при сравнении диагностической ценности методов в зависимости от локализации стеноза КА было выявлено, что наибольшие преимущества от использования УКП наблюдаются в бассейне ПНА. Это объясняется тем, что апикальные сегменты, визуализация которых наиболее затруднена при стандартном исследовании, кровоснабжаются, как правило, именно ПНА. Чувствительность МКСтресс-ЭхоКГ по сравнению со Стресс-ЭхоКГ увеличилась на $18,7\%$, специфичность – на $11,1\%$, точность – на 16% , ППР – на $9,5\%$, а ПОР – на $16,8\%$. При этом, различия в

точности и ПОР достигли критериев достоверности ($p < 0,05$), а для чувствительности наблюдалась тенденция к статистической значимости ($p = 0,06$). Методы с применением СТЭ не показали значимых преимуществ над Стресс-ЭхоКГ и МКСтресс-ЭхоКГ (таблица 7).

Таблица 6. Диагностическая ценность стандартной Стресс-ЭхоКГ, МКСтресс-ЭхоКГ, СТЭ/УКП- и СТЭ/УКП+ ($n=50$)

	Стресс-ЭхоКГ	СТЭ/УКП-	МКСтресс-ЭхоКГ	СТЭ/УКП+	р
Ч	68,3% [51,9-81,9]	73,2% [57,1-85,8]	80,5% [61,5-91,2]	80,5% [61,5-91,2]	$>0,05$
С	77,8% [40-97,2]	55,6% [21,2-86,3]	100% [66,4-100]	66,7% [29,9-92,5]	
Т	70% [55,4-82,1]	70% [55,4-82,1]	82% [68,6-91,4]	78% [64-88,5]	
ППР	93,5% [77,9-99,2]	88,2% [72,5-96,7]	100% [89,1-100]	91,7% [77,5-98,2]	
ПОР	35% [15,4-59,2]	31,2% [11-58,7]	50% [26-74]	42,9% [17,7-71,1]	

В таблице представлены чувствительность, специфичность, точность, ППР и ПОР с ДИ и оценкой статистической значимости различий.

Таблица 7. Диагностическая ценность стандартной Стресс-ЭхоКГ, МКСтресс-ЭхоКГ, СТЭ/УКП- и СТЭ/УКП+ в выявлении проходящей ишемии миокарда в бассейне ПНА ($n=50$).

	Стресс-ЭхоКГ	СТЭ/УКП-	МКСтресс-ЭхоКГ	СТЭ/УКП+	р			
	1	2	3	4	р1-2	р1-3	р2-4	р3-4
Ч	59,4% [40,6-76,3]	59,4% [40,6-76,3]	78,1% [60-90,7]	78,1% [60-90,7]	-	0,06	0,06	-
С	88,9% [65,3-98,6]	72,2% [46,5-90,3]	100% [81,5-100]	73,3% [47-91,1]	0,37	0,5	0,8	0,2
Т	70% [55,4-82,1]	64% [49,2-77,1]	86% [73,3-94,2]	76% [68,1-86,9]	0,5	0,04	0,07	0,1
ППР	90,5% [69,9-98,8]	79,2% [57,8-92,9]	100% [86,3-100]	83,3% [65,3-94,4]	0,14	0,18	0,14	0,09
ПОР	55,2% [37,5-73,6]	50% [29,9-70,1]	72% [50,6-87,9]	65% [40,8-84,6]	0,3	0,02	0,02	0,13

В таблице представлены чувствительность, специфичность, точность, ППР и ПОР с ДИ и оценкой статистической значимости различий.

В диагностике проходящей ишемии миокарда в бассейне ОА и ПКА также наибольшая диагностическая ценность наблюдалась у МКСтресс-ЭхоКГ, однако, данные преимущества не достигли критериев статистической значимости.

В группе «пограничных» стенозов КА наблюдался прирост чувствительности у контрастных методов по сравнению с неконтрастными с тенденцией к статистической значимости ($p=0,07$). Наибольшая чувствительность наблюдалась у СТЭ/УКП+ и составила 54,3%. Однако, в связи с более низкой специфичностью, методы с применением СТЭ уступили в точности Стресс-ЭхоКГ и МКстресс-ЭхоКГ. Наибольшая точность наблюдалась у МКстресс-ЭхоКГ. Она составила 85,1% и достоверно превзошла все остальные методы исследования (рисунок 7).

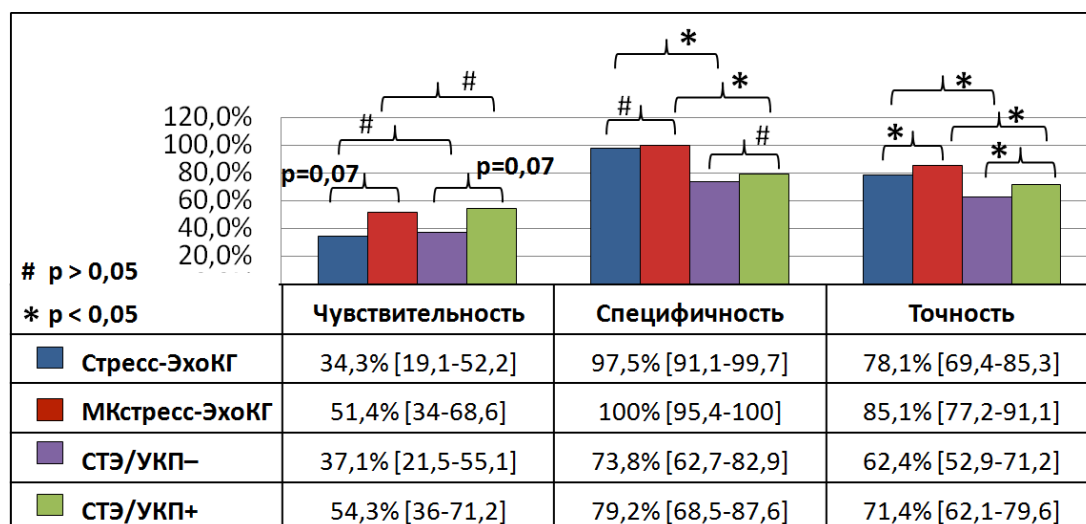


Рисунок 7. Диагностическая ценность методов в диагностике гемодинамической значимости «пограничных» стенозов КА ($n=45$ КА).

В оценке гемодинамической значимости стенозов $>75\%$ все методы обладали довольно высокой чувствительностью, достоверных преимуществ выявлено не было, однако, точность у методов с применением СТЭ оказалась достоверно ниже ввиду относительно низкой специфичности (рисунок 8).

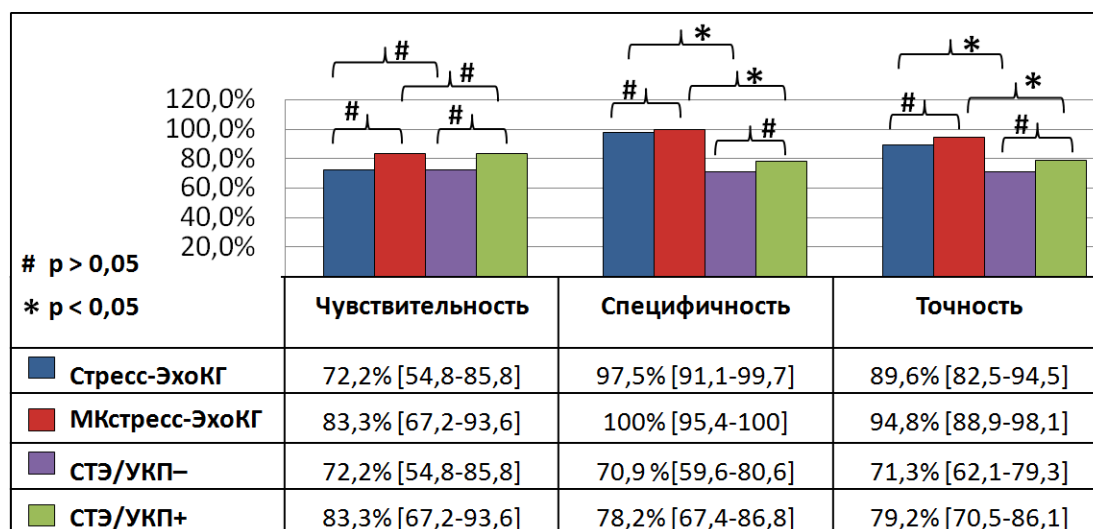


Рисунок 8. Диагностическая ценность методов в диагностике гемодинамической значимости стенозов КА $>75\%$ ($n=36$ КА).

Таким образом, МКСтресс-ЭхоКГ на всех этапах работы демонстрировала наибольшие показатели диагностической ценности, что говорит о том, что при расширении выборки пациентов, данные преимущества могут достичь критериев статистической значимости.

Следующим этапом работы стало сравнение параметров деформации миокарда при обработке контрастных и неконтрастных изображений. При интерпретации результатов нагрузочных проб, динамика РПС играет более значимую роль, чем ГПС, так как при развитии ишемии в бассейне одной КА, ГПС на пике нагрузки может значимо не меняться, а в некоторых случаях даже увеличиваться за счет гиперкинеза, развивающегося в «здоровых» участках миокарда. Были получены значения дельты (Δ) РПС (разница между значениями РПС в покое и на пике нагрузки) в бассейнах трех главных КА в зависимости от степени их стенозирования. Из этого анализа исключались пациенты с исходными НЛС в бассейне пораженной КА (таблица 8).

Таблица 8. Дельта РПС в бассейнах КА с различной степенью стенозирования

Стенозы КА	Δ РПС (контраст-)	Δ РПС (контраст +)	p
Нет стеноза или стеноз <50% (n=46)	0,7 [0,1;1,6]	1,3 [0,3;2,3]	0,1
Стенозы 50-75% (n=38)	0,5 [-1,8;1,4]	0,2 [-4,1;1,5]	0,2
Стенозы >75% (n=22)	-3,6 [-6,8;-2]	-5,2 [-6,9;-3,3]	0,03

В таблице представлены медианы с интерквартильными размахами Δ РПС.

Значимые различия в величине Δ РПС наблюдались только для стенозов >75%. Учитывая большой разброс в значениях Δ РПС в зависимости от степени стенозирования КА, был проведен ROC-анализ для определения отрезного порогового значения Δ РПС, позволяющего предсказать наличие у пациента стеноза >50% и >75%. Было выявлено, что при снижении РПС на 2% при СТЭ/УКП- и на 2,3% при СТЭ/УКП+, у пациента можно прогнозировать наличие стеноза >50% с чувствительностью 41,7% и 60%, специфичностью 93,5% и 97,8% соответственно. Площади под ROC-кривой для СТЭ/УКП- и СТЭ/УКП+ составили 0,642 и 0,763 (рисунок 9). Для выявления стенозов более 75% различия между методами оказались менее выраженными. СТЭ/УКП- при снижении РПС на 2% позволило предсказать стенозы >75% с чувствительностью 68,2% и специфичностью 84,7% (площадь под кривой 0,817), а СТЭ/УКП+ при снижении РПС на 2,7% – с чувствительностью 86,4% и специфичностью 82,4% (площадь под кривой – 0,864) (рисунок 10).

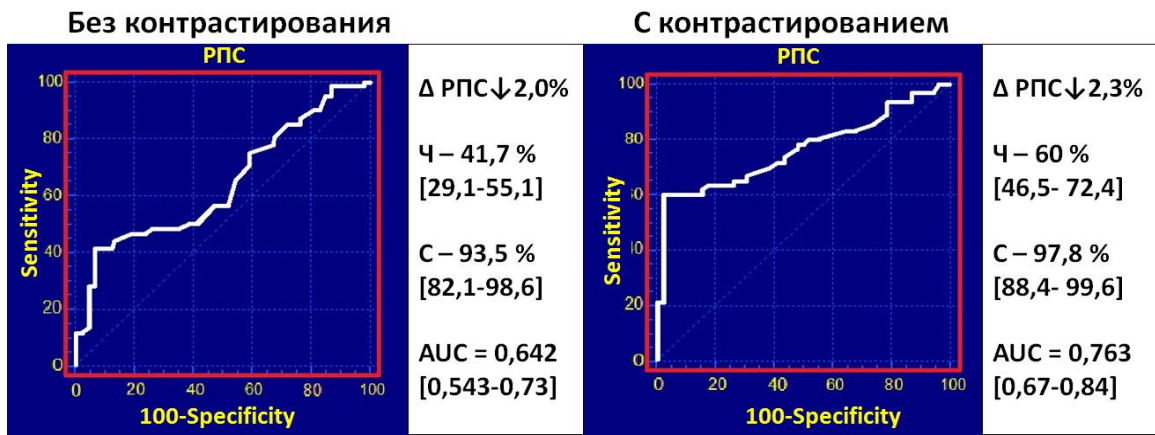


Рисунок 9. ROC-кривые методов СТЭ/УКП- и СТЭ/УКП+, демонстрирующие оптимальное пороговое значения ΔРПС для выявления «пограничных» стенозов.

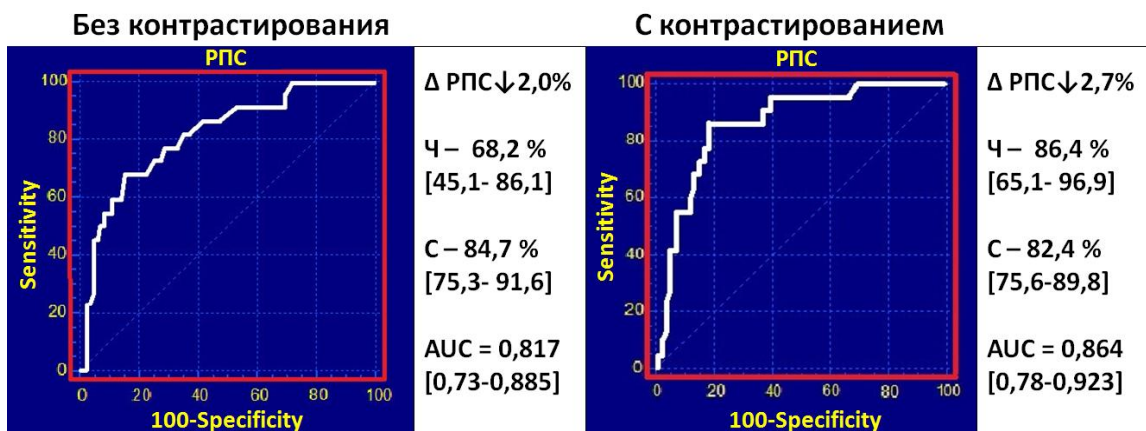


Рисунок 10. ROC-кривые методов СТЭ/УКП- и СТЭ/УКП+, демонстрирующие оптимальное пороговое значения ΔРПС для выявления стеноза КА более 75%.

Таким образом, оба метода показали высокую диагностическую ценность в группе стенозов КА более 75%, однако, при включении в анализ «пограничных» (50-75%) стенозов КА, было отмечено, что различия между методами становятся более выраженными, из чего можно сделать вывод, что УКП позволяет выявлять более умеренные нарушения сократимости, характерные для «пограничных» стенозов КА.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный прокол проведения МКСтресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой позволяет одновременно оценивать локальную сократимость, перфузию и параметры деформации миокарда в одних и тех же сегментах ЛЖ;
2. Использование УКП увеличивает количество сегментов ЛЖ с удовлетворительной визуализацией на 18% в покое и на 19,1% на пике нагрузке, что улучшает диагностику НЛС и уменьшает межоператорскую вариабельность;
3. МКСтресс-ЭхоКГ по сравнению со стандартной Стресс-ЭхоКГ обладает более высокой точностью (86% и 70%) и прогностической ценностью отрицательного

результата (72% и 55,2%) в выявлении преходящей ишемии миокарда в бассейне ПНА;

4. В оценке гемодинамической значимости «пограничных» (50-75%) стенозов КА МКСтресс-ЭхоКГ показала более высокую точность по сравнению со стандартной Стресс-ЭхоКГ (81,5% и 78,1%);
5. Использование технологии СТЭ не продемонстрировало убедительных преимуществ над стандартной Стресс-ЭхоКГ и МКСтресс-ЭхоКГ, однако, СТЭ с контрастированием по сравнению со стандартным исследованием обладала более высокой прогностической ценностью отрицательного результата при поражении ПНА (65% и 50%) и более высокой точностью у пациентов с «пограничными» стенозами КА (71,4% и 62,4%);
6. Сочетание СТЭ со стандартной Стресс-ЭхоКГ позволяет предсказать стенозы более 50% при ухудшении региональной продольной деформации миокарда (ДРПС) на 2% с чувствительностью 41,7% и специфичностью 91,5%, а стенозы более 75% – с чувствительностью 68,2% и специфичностью 84,7%. При использовании УКП диагностическая ценность СТЭ повышается: для стенозов более 50% (при пороговом значении ДРПС 2,3%) чувствительность и специфичность составляют 60% и 97,8%, а для стенозов более 75% (при пороговом значении ДРПС 2,7%) – 86,4% и 82,4% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. УКП для выявления преходящих НЛС и дефектов перфузии миокарда ЛЖ возможно применять не только при фармакологической, но и при физической нагрузке по разработанному протоколу;
2. Всем пациентам с неудовлетворительной визуализацией более двух смежных сегментов ЛЖ рекомендовано использование УКП при проведении Стресс-ЭхоКГ, в особенности – при неудовлетворительной визуализации верхушки ЛЖ;
3. Для оценки гемодинамической значимости «пограничных» стенозов КА рекомендовано использование УКП вне зависимости от качества визуализации сердца;
4. СТЭ в сочетании со стандартной Стресс-ЭхоКГ и МКСтресс-ЭхоКГ ввиду относительно невысокой специфичности не рекомендована в качестве самостоятельного метода оценки преходящей ишемии миокарда, однако, может быть

использована для получения количественной, менее зависимой от оператора информации о выраженности и локализации ишемии миокарда;

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ

1. Саидова М.А. Клиническое применение стресс-эхокардиографии / Саидова М.А., Шитов В.Н., **Атабаева Л.С.** // *Терапия*. – 2019. – Том 5, № 4. – С. 79-85.
2. Саидова М.А. Миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография: современное состояние метода / Саидова М.А., **Атабаева Л.С.**, Шитов В.Н. // *Кардиологический вестник*. – 2019. – Том 14, № 4. – С. 4-11.
3. **Атабаева Л.С.** Возможности метода миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии в выявлении ишемии миокарда у больных с различным поражением коронарного русла по сравнению со стандартной стресс-эхокардиографией. / **Атабаева Л.С.**, Саидова М.А., Шитов В.Н., Староверов И.И. // *Терапевтический архив*. – 2020. – Том 92, №4. – С. 45-50.
4. Саидова М.А. Модифицированный протокол чреспищеводной стимуляции предсердий при стресс-эхокардиографии – альтернативный способ повышения информативности пробы для выявления скрытой коронарной недостаточности / Саидова М.А., Ботвина Ю.В., Шитов В.Н., **Атабаева Л.С.** // *Кардиология*. – 2021. – Том 61, № 3. – С. 71-76.
5. **Атабаева Л.С.** Технология спекл-трекинг в сочетании с миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографией — дополнительный способ оценки ишемии миокарда / **Атабаева Л.С.**, Саидова М.А., Шитов В.Н., Староверов И.И. // *Кардиологический вестник*. – 2021. – Том 16, № 2. – С. 43-52.
6. Саидова М.А. Выявление ишемии миокарда по данным миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии по сравнению со стандартной стресс-эхокардиографией. / Саидова М.А. Шитов В.Н., **Атабаева Л.С.** // *Евразийский кардиологический журнал*. – 2019. – № 2S. – С. 303
7. Саидова М.А. Оценка гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий различной степени выраженности по данным стандартной и миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии. / Саидова М.А., **Атабаева Л.С.**, Шитов В.Н. // *Российский национальный конгресс кардиологов 2020. «Кардиология 2020 — новые вызовы и новые решения»*. – 2020. – С. 415

8. Атабаева Л.С. Преимущества миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии над стандартной стресс-эхокардиографией в выявлении ишемии миокарда у пациентов с различной степенью поражения коронарного русла / **Атабаева Л.С., Шитов В.Н., Саидова М.А., Староверов И.И.** // Кардиологический вестник. – 2020. – Том 16, Специальный выпуск. – С. 18-19

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление;	ПКА – правая коронарная артерия;
АГ – артериальная гипертензия;	ПОР – прогностическая ценность отрицательного результата;
АКШ – аорто-коронарное шунтирование;	ПНА – передняя нисходящая артерия;
ГПС – глобальный продольный стрейн;	ППР – прогностическая ценность положительного результата;
ДГПС – изменение глобального продольного стрейна на пике нагрузки;	РПС – региональный продольный стрейн;
ДАД – диастолическое артериальное давление;	ДРПС – изменение глобального продольного стрейна на пике нагрузки;
ЖТ – желудочковая тахикардия;	САД – систолическое артериальное давление;
ЖЭС – желудочковая экстрасистолия;	Стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография;
ИА – индекс асинергии;	СТЭ – спекл-трекинг эхокардиография;
ИБС – ишемическая болезнь сердца;	СТЭ/УКП- – сочетание стресс-эхокардиографии и спекл-трекинг эхокардиографии;
ИМТ – индекс массы тела;	СТЭ/УКП+ – сочетание миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии и спекл-трекинг эхокардиографии;
ИСА – инфаркт-связанная артерия;	«УЗ-окно» - ультразвуковое окно;
ИП – индекс перфузии;	УКП – ультразвуковые контрастные препараты;
КА – коронарная артерия;	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;
КАГ – коронароангиография;	ФРК – фракционный резерв кровотока;
ЛКА – левая коронарная артерия;	ФП – фибрилляция предсердий;
ЛЖ – левый желудочек;	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;
МКСтресс-ЭхоКГ – миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография;	ЧСС – частота сердечных сокращений;
НЖТ – наджелудочковая тахикардия;	ЭКГ – электрокардиография;
НК – недостаточность кровообращения;	ЭхоКГ – эхокардиография;
НЛС – нарушения локальной сократимости;	
НРС – нарушение ритма сердца;	
ОА – огибающая артерия;	
ОИМ – острый инфаркт миокарда;	
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия;	
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;	
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз;	