

*На правах рукописи*

**Омаров Юсуп Абакарович**

**Оценка функциональной значимости**

**«пограничных» стенозов в коронарных артериях у больных с исходным диагнозом «острый коронарный синдром» на основании анализа перфузии миокарда с помощью объемной компьютерной томографии в покое и на фоне стресс-теста с чреспищеводной электрокардиостимуляцией**

14.01.05 – Кардиология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2022 г.

Работа выполнена на базе отдела неотложной кардиологии и отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук

**Шахнович Роман Михайлович**

Доктор медицинских наук

**Веселова Татьяна Николаевна**

**Официальные оппоненты:**

**Дундуа Давид Петрович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

**Усов Владимир Юрьевич** - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

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

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15А) и на сайте <https://cardioweb.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Ускач Татьяна Марковна**

### Список сокращений

ААС	Американская ассоциация сердца
АВ-блокада	атриовентрикулярная блокада
АКА	Американская кардиологическая ассоциация
АОЭ	Американское общество эхокардиографии
АТК	артерия тупого края
АТФ	аденозинтрифосфат
БЛНПГ	блокада левой ножки пучка Гиса
ВСУЗИ	внутрисосудистое ультразвуковое исследование
ДА	диагональная артерия
ДЭКТ	двухэнергетическая компьютерная томография
ЕОК	Европейское общество кардиологов
ЖТ	желудочковая тахикардия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КАГ	коронарная ангиография
КА	коронарная артерия; коронарные артерии
КРК	коронарный резерв кровотока
КТ	компьютерная томография
КТА	компьютерная томографическая ангиография
КТ-ФРК	компьютерная томография с определением фракционного резерва кровотока
ЛЖ	левый желудочек
ЛКА	левая коронарная артерия
мЗв	миллизиверт
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОА	огибающая артерия
ОКСбпST	острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПКА	правая коронарная артерия
ПО	программное обеспечение
ПЦПР	предсказательная ценность положительного результата
ПЦОР	предсказательная ценность отрицательного результата
РФ	Российская федерация
РФП	радиофармакологический препарат
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
Стресс-ЭхоКГ	стресс-эхокардиография
Стресс-ОЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография в сочетании со стресс-тестом
США	Соединенные Штаты Америки
УЗ	ультразвуковой (ая, ой)

## Введение

Компьютерная томография (КТ) является одной из основных визуализирующих методик, которые используются в диагностике острого коронарного синдрома (ОКС). С помощью КТ с использованием контрастного вещества (КТ-ангиография, КТА) можно оценить как коронарную анатомию, так и функцию левого желудочка (ЛЖ), состояние миокарда. Наибольшую диагностическую значимость КТА представляет в тех случаях, когда исходный диагноз ОКС не очевиден и требует подтверждения. Речь идет, в основном, о ситуациях, когда отсутствуют ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), уровень маркеров повреждения миокарда не повышен. КТА позволяет быстро и неинвазивно уточнить диагноз. Согласно современным клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК), КТА является предпочтительным инструментальным методом диагностики у больных с подозрением на ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) и ишемическую болезнь сердца (ИБС) с низкой или средней предтестовой вероятностью. Проспективные клинические исследования показали, что у больных с подозрением на ИБС использование КТА ассоциировано с лучшими клиническими исходами по сравнению с использованием диагностических тестов, направленных только на выявление ишемии миокарда. В случае выявления стенозов с помощью КТА коронарных артерий (КА) практически важно определить функциональную значимость этих изменений, особенно когда стенозы характеризуются как «пограничные» – 50-75%. Для определения гемодинамической значимости стенозов и показаний к реваскуляризации миокарда часто приходится дополнительно проводить нагрузочные тесты с визуализацией миокарда – эхокардиографию (ЭхоКГ), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), что продлевает период обследования, иногда на несколько дней. Одним из методов выявления ишемии миокарда является перфузионная компьютерная томография (ПКТ). Проведение оценки перфузии миокарда возможно с использованием объемной КТ, которая позволяет за один сердечный цикл, без движения стола, получить 640 томографических срезов всей области сердца. Комбинация методов ПКТ миокарда и КТА КА позволяет одновременно проводить морфологическую и функциональную оценку коронарного атеросклероза с высокой точностью. При исследовании ПКТ, как правило, используют фармакологические стресс-агенты, чаще всего агонисты аденозина, относящиеся к

вазодилататорам. Применение большинства фармакологических стресс-агентов невозможно на территории Российской Федерации ввиду отсутствия их регистрации. Альтернативным безопасным и эффективным методом нагрузочного теста является чреспищеводная электрокардиостимуляция (ЧПЭС). При проведении ЧПЭС частота сердечных сокращений восстанавливается сразу после прекращения стимуляции, а индуцированная ишемия миокарда обычно сохраняется не более минуты, что может проявляться депрессией сегмента ST на ЭКГ в нескольких комплексах после прекращения ЧПЭС. Эти особенности позволяют использовать ЧПЭС при проведении ПКТ. На сегодняшний день, возможности применения и диагностическая точность ПКТ в сочетании со стресс-тестом ЧПЭС не изучены.

В настоящее время «золотым стандартом» определения функциональной значимости стеноза в коронарной артерии является инвазивное измерение фракционного резерва кровотока (ФРК). ФРК отражает градиент между средним коронарным давлением за местом стеноза и средним аортальным давлением. В ряде исследований было продемонстрировано, что ФРК-ориентированный подход к реваскуляризации ассоциируется со снижением риска развития больших нежелательных сердечно-сосудистых событий, включающих острый инфаркт миокарда (ОИМ) и кардиальную смерть. Исходя из этого, для более точной и объективной оценки диагностических возможностей ПКТ с ЧПЭС, в качестве референтной методики представляется целесообразным использование измерения ФРК.

**Цель исследования:** изучить возможности ПКТ со стресс-тестом ЧПЭС в диагностике и определении функциональной значимости «пограничных» стенозов у больных с исходным диагнозом «ОКС».

#### **Задачи:**

1. Разработать оптимальный протокол проведения ПКТ со стресс-тестом ЧПЭС для оценки перфузии миокарда;
2. Провести визуальную и полуколичественную оценку перфузии миокарда по данным ПКТ миокарда со стресс-тестом ЧПЭС у больных с исходным диагнозом «ОКС» с «пограничными» стенозами (50-75%) в КА;
3. Определить чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов, а также общую диагностическую точность метода ПКТ миокарда со стресс-тестом ЧПЭС у больных с исходным

диагнозом «ОКС» с «пограничными» стенозами (50-75%) в КА с использованием инвазивного измерения ФРК в качестве референтной методики;

4. Сравнить диагностическую значимость ПКТ миокарда со стресс-тестом ЧПЭС, стресс-ЭхоКГ и стресс-ОЭКТ миокарда у больных с исходным диагнозом «ОКС» с «пограничными» стенозами (50-75%) в КА с использованием инвазивного измерения ФРК в качестве референтной методики.

#### **Научная новизна**

Впервые разработан протокол проведения ПКТ со стресс-тестом ЧПЭС для анализа состояния коронарных артерий и перфузии миокарда у больных с исходным диагнозом «ОКС». Впервые определена информативность метода ПКТ с ЧПЭС в оценке функциональной значимости стенотического поражения коронарных артерий в случае «пограничных» стенозов (50-75%) в сравнении с результатами стресс-Эхо-КГ, ОЭКТ миокарда с нагрузкой с использованием инвазивного измерения ФРК в качестве референтной методики у больных с исходным диагнозом «ОКС».

#### **Практическая значимость**

На основании данных, полученных в работе, создан и внедрен в клиническую практику новый алгоритм обследования у больных с ОКС и ИБС с помощью КТ. Использование ПКТ со стресс-тестом с ЧПЭС позволяет одновременно произвести оценку КА, и, при выявлении стенозов, исключить или подтвердить наличие преходящей ишемии.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Метод ПКТ с ЧПЭС имеет высокую диагностическую значимость в оценке гемодинамической значимости «пограничных» стенозов в КА у больных с исходным диагнозом «ОКС», сопоставимую с инвазивным измерением ФРК и другими рутинно используемыми неинвазивными методами выявления ишемии миокарда.
2. Использование визуальной оценки перфузии миокарда имеет более высокую диагностическую точность, чем полуколичественная оценка перфузии.

#### **Внедрение результатов в практику**

Основные результаты исследования внедрены в практику отдела неотложной кардиологии и отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Внедрение осуществлялось в форме

разработки алгоритма обследования больных с исходным диагнозом «ОКС» с «пограничными» стенозами в КА.

### **Апробация результатов**

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 17 августа 2021 года (протокол № 76). Диссертация рекомендована к защите.

### **Публикации**

По теме диссертации зарегистрирован 1 патент, опубликовано 4 печатные работы в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Материалы работы представлены на российских конференциях.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 152 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 25 рисунками.

### **Личный вклад автора**

Автор проводил сбор и анализ литературы по теме исследования, курировал пациентов, принимал непосредственное участие в проведении стресс-тестов, ПКТ с ЧПЭС и оценке полученных результатов. Автор составлял общую базу данных, принимал участие в статистической обработке полученных результатов. Автор лично написал все разделы диссертации, подготовил печатные работы и устные сообщения.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы**

Работа проведена на базе отдела неотложной кардиологии и отдела томографии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России.

В период с февраль 2019 по апрель 2021 в исследование были включены 40 пациентов, поступивших в блок реанимации и интенсивной терапии, из которых 28 пациента с подозрением на ОКС и выявленным пограничным (50-75%) стенозом в КА по данным КТА и 12 пациентов с ОИМ, у которых выявлялся пограничный стеноз в

инфаркт-несвязанных артериях при проведении КАГ. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с подозрением на острый коронарный синдром (n=28) и острым инфарктом миокарда (n=12)

Характеристика	Больные с подозрением на ОКС и ОИМ	
	абс. число	%
Общее число пациентов	40	100
Средний возраст, годы	63±8,6	
Пол, м/ж	29/11	73/27
Постинфарктный кардиосклероз	14	35
ЧКВ в анамнезе	18	45
Артериальная гипертензия	34	85
Сахарный диабет	8	27
ОНМК в анамнезе	1	3
Гиперхолестеринемия	27	68
Курение	19	48
Отягощенная наследственность	15	37
Уровень креатинина до ПКТ, ммоль/л	80,4±15,6	
Уровень креатинина после ПКТ, ммоль/л	85,3±16,7	
СКФ по СКД EPI до ПКТ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	79,2±14,5	
СКФ по СКД EPI после ПКТ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	75,6±15,1	

**Примечания:** ОКС – острый коронарный синдром; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПКТ – перфузионная компьютерная томография; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Критерии исключения из исследования: наличие более одного стеноза в исследуемой артерии >50 %; наличие «свежего» очагового поражения или постинфарктного «рубца» в бассейне исследуемой артерии; почечная недостаточность (снижение СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); аллергические реакции на йодсодержащие препараты в анамнезе; беременность и период кормления грудью; тяжелые сопутствующие заболевания: печеночная недостаточность (АЛТ > 200 ЕД/л), злокачественные новообразования и т.д.; наличие противопоказаний к проведению стресс-теста с ЧПЭС; клаустрофобия; отказ пациента от проведения исследования.

Всем исследуемым проведены ПКТ на томографе с 320-рядным детектором в сочетании со стресс-тестом ЧПЭС, стресс-ЭхоКГ с ВЭМ, КАГ с инвазивным измерением ФРК. ОЭКТ миокарда с нагрузкой была проведена 25 пациентам. На рисунке 1 представлен схематичный протокол обследования пациентов.





**Рисунок 1.** Протокол включения и обследования пациентов

ВЭМ – велоэргометрия; КТ – компьютерная томографическая; КАГ – коронарная ангиография; ПКТ – перфузионная компьютерная томография; ОКС – острый коронарный синдром; ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ФРК – фракционный резерв кровотока ЧПЭС – чреспищеводная электрокардиостимуляция, ЭКГ – электрокардиограмма, ЭхоКГ – эхокардиография.

### Методы исследования

Всем больным проводилось стандартное клинико-инструментальное обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование, общий клинический и стандартные биохимические анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое дуплексное сканирование лучевых артерий.

Прием антиангинальных препаратов, включая бета-адреноблокаторы, был прекращен за 48 ч до проведения стресс-тестов.

### **Перфузионная компьютерная томография.**

Протокол проведения исследования включал две фазы: КТА, выполненная на фоне стресс-теста ЧПЭС (фаза стресса), и в покое, с одинаковыми параметрами томографии и дозами контрастного вещества. КТА проводили на томографе с 320-рядным детектором (Aquilion 640, «Canon», Япония). Изображения КТА были проанализированы опытным специалистом. Визуально оценивалась степень стеноза каждого коронарного сегмента. При наличии одного стеноза 50-75% и отсутствии других стенозов в артерии  $\geq 50\%$  больного включали в исследование.

У пациентов, включенных в исследование на основании данных КТА КА, при проведении ПКТ выполняли только фазу стресса, а оценку перфузии миокарда в покое проводили на основании изображений, полученных при первичной КТ. Стресс-тест с ЧПЭС выполняли по модифицированному протоколу, с помощью чреспищеводного электрокардиостимулятора Эзотест ДМС. Исследование проводили натощак, исключая прием пищи за 3-4 ч. Описание разработанного протокола проведения ПКТ с ЧПЭС представлено в главе «Результаты».

Изображения анализировались на рабочей станции Vitrea Fx 6.2 (Vital Images, Minnetonka, Minnesota, США) в соответствии с 17-сегментной моделью Американской кардиологической ассоциации, исключая верхушку ЛЖ.

Каждый из 16 сегментов миокарда оценивали по отсутствию или наличию дефекта контрастирования миокарда (дефекта перфузии) при визуальной оценке. Дефектом контрастирования считали более «темный» участок пониженной рентгеновской плотности миокарда по отношению к остальным сегментам ЛЖ. Наличие дефекта перфузии в фазу стресса при его отсутствии в покое расценивалось как преходящая ишемия. В свою очередь, дефект перфузии, сохраняющийся как в фазу покоя, так и фазу стресса, был определен как постинфарктный рубец.

Для полуколичественной оценки проводилось автоматическое измерение TPR в каждом сегменте в состоянии покоя и в фазе стресса. Пятицветная полярная карта помогает определить выраженность дефекта перфузии с помощью цветового кодирования, основанного на значениях TPR.

Для каждого цвета используются следующие пороговые значения дефекта перфузии: 0 – (Синий) – 2,5-0,99 – норма; 1 – (Зеленый) – 0,99-0,97 – умеренный; 2 – (Желтый) – 0,97-0,94 – умеренно выраженный; 3 – (Оранжевый) – 0,94-0,60 –

выраженный; 4 – (Красный) – 0,60-0,20 – перфузия отсутствует/инфаркт. Все значения TPR >1 были отмечены как 1. Сегмент с наименьшим значением TPR в зоне кровоснабжения исследуемой артерии был выбран для статистического анализа.

На каждом срезе ЛЖ, реконструированном по короткой оси, зону дефекта перфузии обводили курсором с последующим автоматическим вычислением объема дефекта перфузии в процентах по отношению к объему миокарда ЛЖ с помощью функции “Defect Score”. Также определялась рентгеновская плотность миокарда в зоне дефекта, измеренная в единицах Хаунсфилда (HU).

### **Стресс-эхокардиография с велоэргометром.**

Для проведения стресс-ЭхоКГ использовались ультразвуковой прибор экспертного класса iE 33 (Philips - Германия), полугоризонтальный велоэргометр, автоматизированный комплекс "Кардио ЭФИ - Астрокард" (Медитек, Россия).

Исходно проводилась запись эхокардиографических изображений из стандартных позиций (парастернальный доступ: по короткой и длинной осям ЛЖ; апикальный доступ: четырехкамерная, двухкамерная и трехкамерная позиции). Далее выполнялась нагрузочная проба по стандартному протоколу велоэргометрии с начальной нагрузкой 25 Вт и ступенчатым приростом нагрузки на 25 Вт каждые 2 минуты до достижения критериев прекращения пробы. В течение всего исследования проводилась непрерывная запись ЭКГ, измерение АД на каждой ступени, контроль клинического состояния пациента. На максимуме нагрузки повторно проводилась запись изображений из стандартных позиций, как показано выше. Критериями прекращения пробы являются: достижение субмаксимальной ЧСС (75-80% от рассчитанной по возрасту и полу максимальной ЧСС); появление новых зон нарушения локальной сократимости или усугубление исходных; мышечная усталость; появление пресинкопальных состояний, тяжелого ангиального приступа; высокая артериальная гипертензия (более 220/120 мм рт.ст.) или симптомная гипотония; возникновение значимых нарушений ритма сердца: ЖТ, частых одиночных или парных желудочковых экстрасистол, симптомной ФП. Для определения выраженности и распространенности ишемии миокарда использовались 16-сегментарная модель левого желудочка и качественная четырехбалльная шкала оценки сократимости анализируемых сегментов, где 1- нормальная сократимость, 2 - гипокинезия, 3 - акинезия, 4 - дискинезия. Путем деления суммы качественной оценки всех визуализированных сегментов на их количество, было получено значение индекса

асинергии ЛЖ. Параметр рассчитывался как в покое, так и при нагрузке. Параметр дельта ( $\Delta$ ) индекса асинергии ЛЖ вычисляется как разница между значениями при нагрузке и в покое, и является полуколичественной оценкой преходящей ишемии.

### **Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в покое и при нагрузке.**

Исследования выполнялись на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе, совмещенном с компьютерным томографом, Philips BrightView ХСТ (Голландия). В качестве РФП использовался  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ «Технетрил». Использовался двухдневный протокол исследования: в первый день проводилась фаза нагрузки, на второй – фаза покоя. Суммарная лучевая нагрузка на пациента составляла 6,2 мЗв

Для оценки локализации дефектов перфузии ЛЖ использовалась стандартная 17-сегментная схема миокарда. Проба считалась положительной при наличии минимальных признаков ишемии в зоне кровоснабжения исследуемой артерии.

Также проводилась полуколичественная оценка дефектов перфузии с помощью показателей SRS (summed rest score), SSS (summed stress score) и SDS (summed difference score), определяемых как разница SRS и SSS. Данные показатели рассчитывались автоматически. В зависимости от степени нарушения перфузии, присваивалось значение от 0 (нормальная перфузия) до 4 (отсутствие перфузии).

### **Коронарная ангиография**

КАГ выполняли на аппарате Allura Xper FD-10 с применением катетера диаметром 6F, который устанавливается в устье КА лучевым доступом. Для контрастирования КА использовали неионные йодсодержащие контрастные препараты. В качестве антикоагулянта применялся нефракционированный гепарин. Для системы левой коронарной артерии ангиография проводилась в 4-5 проекциях, для системы правой коронарной артерии – в 3-4. Во время процедуры проводился стандартный гемодинамический мониторинг в виде контроля АД и ЭКГ.

Количественный анализ ангиограмм проводили визуально и автоматически с помощью системы Xcelera.

### **Оценка фракционного резерва кровотока.**

Для измерения ФРК с целью достижения дилатации эпикардиальных артерий интракоронарно вводили 250 мкг нитроглицерина. Затем интракоронарный датчик для измерения давления подводили к кончику направляющего катетера для измерения

давления в проксимальной части коронарного русла. После нормализации кривых давления интракоронарный датчик проводили дистальнее стеноза в КА. Максимальная гиперемия достигалась путем введения в артерию папаверина (для левой коронарной артерии 20 мг, для правой - 12 мг). После этого измеряли ФРК с последующей мануальной обратной тракцией датчика по направлению к устью артерии для определения гемодинамической значимости атеросклеротической бляшки на различных уровнях КА. При ФРК  $\geq 0,80$  констатировали гемодинамически незначимое, при ФРК  $< 0,80$  - гемодинамически значимое поражение артерии.

### **Статистический анализ данных.**

Статистический анализ данных проводился с использованием языка программирования R, v.3.6.0. Непрерывные показатели представлялись с использованием среднего и стандартного отклонения или, при отсутствии нормальной распределённости признака, с использованием медианы и интерквартильного размаха.

Проверка гипотезы об отсутствии статистически значимых различий между группами диагностируемого фактора по изучаемым непрерывным предикторам проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. В ходе проведения ROC-анализа вычислялся показатель AUC (Area Under Curve), оценивающий меру предсказательной способности предиктора по отношению к фактору. 95% доверительный интервал для AUC оценивался методом Делонга (DeLong, 1988). Также определялись следующие отрезные пороговые значения: точка Юдена и точка баланса для определения значения TPR с наилучшим соотношением чувствительности и специфичности. Для получаемых отрезных значений также оценивались прогностические чувствительность и специфичность вместе с 95% доверительным интервалом (оценивался с применением бутстрапа).

Корреляция между полученными значениями объема преходящей ишемии, TPR,  $\Delta$  индекса асинергии ЛЖ и ФРК, определялась с использованием непараметрического критерия Спирмена (коэффициент корреляции Спирмена – Spearman's rank correlation coefficient).

Чувствительность, специфичность, ПЦПР и ПЦОР рассчитывали для прогнозирования способности неинвазивных методик подтвердить или исключить ишемию в зоне кровоснабжения исследуемой артерии, при сравнении с результатами измерений ФРК. Также рассчитывалась общая диагностическая точность методов.

Множественные парные сравнения по чувствительности и специфичности тестов проводились с использованием критерия Мак-Немара с поправкой на непрерывность. Множественные парные сравнения по ПЦПР и ПЦОР проводились с использованием модели, предложенной Московичем (Moskowitz) и Пепе (Pepe). В завершение проводимых сравнений всех упомянутых характеристик тестов также применялась поправка Бенджамина-Хохберга на множественные сравнения.

### **Результаты исследования и их обсуждение.**

**Анализ результатов коронарной ангиографии и измерений фракционного резерва кровотока.** КАГ была выполнена 40 больным. Подтвердились наличие и степень сужения ранее выявленных стенозов по данным КТА КА. У 22 (55%) пациентов пограничный стеноз был локализован в ПНА, у 6 (15%) в правой КА (ПКА) и у 6 (15%) в огибающей артерии (ОА), у 4 (10%) - в артерии тупого края (АТК) и у 2 пациентов (5%) - в диагональной артерии (ДА). У 5 пациентов степень стеноза составила 50-59%, у 10 пациентов - 60-69%, у 25 пациентов - 70-75%.

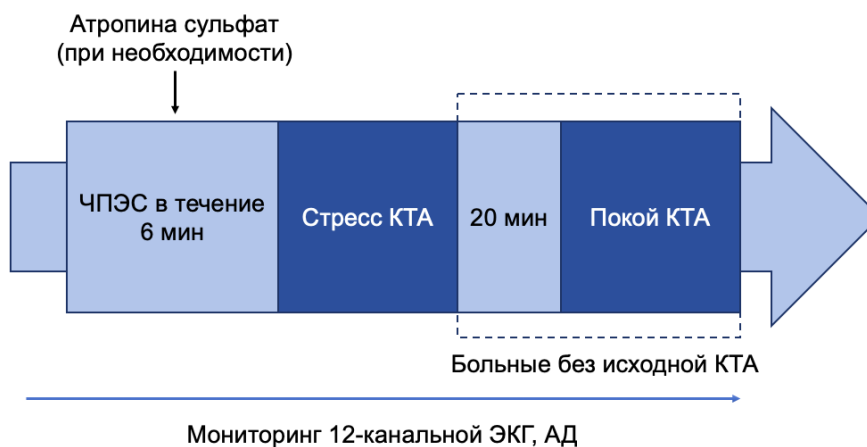
Всем 40 больным было проведено измерение ФРК исследуемых стенозов. Распределение полученных значений ФРК представлено. Диапазон значений ФРК составил от 0,5 до 0,97. Медиана и интерквартильный размах составили 0,82 [0,73; 0,84] соответственно. У 21 (53%) пациентов показатели ФРК указывали на гемодинамическую значимость стеноза. В случае 50-59% стенозов показатель значения ФРК  $< 0,8$  был у 2 из 5 (40%), 60-69% - у 5 из 10 (50%) и 70-75% - у 14 из 25 (56%) пациентов.

**Протокол проведения перфузионной компьютерной томографии с чреспищеводной электрокардиостимуляцией.** Разработан протокол проведения ПКТ со стресс-тестом с ЧПЭС, включающий фазу «стресса» и фазу «покоя».

*Фаза стресса.* В начале исследования выполняли топограмму в боковой и прямой проекциях, по которой устанавливали границы зоны исследования (от бифуркации трахеи и до нижней границы сердца). После этого начинали стресс-тест: во время нахождения пациента на столе компьютерного томографа под контролем параметров 12-канальной ЭКГ, артериального давления (АД) инициировали ЧПЭС, начиная с частоты на 20 имп/мин меньше субмаксимальной ЧСС, рассчитанной по формуле:  $0,75 * (220 - \text{возраст пациента})$ . В дальнейшем каждую минуту, не прекращая стимуляции, дискретно увеличивали частоту ритма на 10 имп/мин в течение 3 мин до достижения субмаксимальной ЧСС, по минуте на каждой ступени. При возникновении

атриовентрикулярной блокады II степени с периодами Самойлова—Венкебаха внутривенно вводили 1 мг атропина сульфат. Последнюю ступень стимуляции выполняли при максимальной ЧСС в течение 3 мин. Суммарное время стимуляции составляло 6 мин. В конце 6-й минуты стимуляции через периферический венозный катетер начиналось автоматическое введение контрастного вещества, и при достижении его пиковой концентрации в проекции корня аорты одновременно прекращалась стимуляция и проводилась КТА. Средняя ЧСС после прекращения стимуляции составила 64 уд/мин.

*Фаза покоя.* Исследование в покое проводили через 20 мин после фазы стресса. При ЧСС >65 уд/мин применяли бета-адреноблокатор перорально. Протокол проведения исследования схематично изображен на рисунке 2.



**Рисунок 2.** Протокол проведения перфузионной компьютерной томографии ЧПЭС – чреспищеводная электрокардиостимуляция; КТА – компьютерная томографическая ангиография.

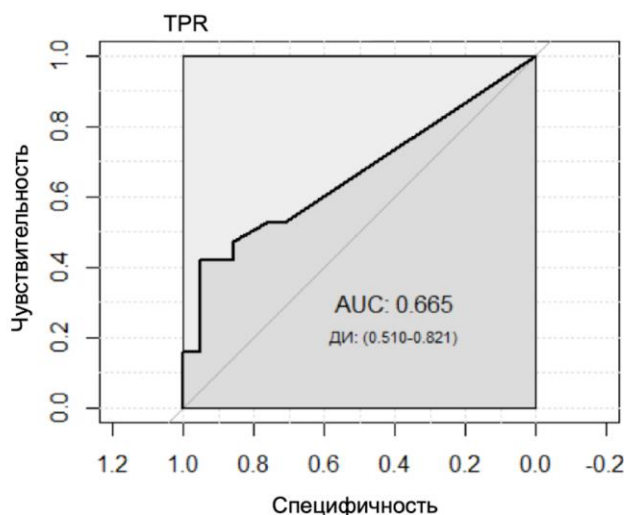
**Анализ результатов перфузионной компьютерной томографии миокарда с чреспищеводной электрокардиостимуляцией.** ПКТ с ЧПЭС выполнена 40 больным. Продолжительность навязывания искусственного ритма составила 6 мин. Введение атропина сульфата во время проведения фазы стресса с ЧПЭС потребовалось 4 пациентам. У троих больных на последней ступени стимуляции отмечался дискомфорт в грудной клетке, у одного – с ишемической динамикой на ЭКГ. Болевой синдром купировался самостоятельно, в течение одной минуты после прекращения стимуляции. Средняя ЧСС до стресс-теста составила  $61 \pm 4,2$ , после -  $65 \pm 6,4$ . Суммарная лучевая нагрузка фаз покоя/стресса на пациента составила  $16,2 \pm 6,4$  мЗв.

По результатам визуальной оценки ПКТ отмечено 12 (30%) положительных и 28 (70%) отрицательных результатов. В 9 случаях при положительном результате степень исследуемого стеноза составила 70-75%, в 3 случаях – 60-69%. В 16 случаях при отрицательном результате степень исследуемого стеноза составила 70-75%, в 7 случаях – 60-69% и в 5 случаях – 50-59%. При полуколичественном анализе перфузии, 16 изучаемых стенозов (40%) имели значение  $TPR < 0,99$ , а 24 стеноза (60%) имели значение  $\geq 1$ . В 11 случаях при значении  $TPR < 0,99$  степень исследуемого стеноза составила 70-75%, в 3 случаях – 60-69% и в двух – 50-59%. В 14 случаях при значении  $TPR \geq 1$  степень исследуемого стеноза составила 70-75%, в 7 случаях – 60-69% и в 3 случаях – 50-59%. Диапазон значений  $TPR$  составил от 0,83 до 1. Медиана значений - 1 [0,95; 1,00]. Значение рентгеновской плотности в зоне ишемии при нагрузке составило  $76,95 \pm 13,37$  HU, при оценке в покое в той же зоне -  $108,73 \pm 8,82$  HU. Средняя плотность здорового миокарда составила  $117,61 \pm 9,24$ , что статистически значимо отличалось от средней плотности миокарда в зоне ишемии ( $p=0,000$ ). Максимальный объем преходящей ишемии составил 14%, минимальный - 6%.

**Оценка диагностической значимости перфузионной компьютерной томографии миокарда с чреспищеводной электрокардиостимуляцией по отношению к измерениям фракционного резерва кровотока.** Сравнительная оценка данных ПКТ с ЧПЭС в сравнении со значениями ФРК проводилась у всей группы пациентов ( $n=40$ ). Дефекты перфузии по данным визуальной оценки ПКТ у 11 из 19 пациентов были истинно-положительными, у 20 из 21 пациентов – истинно-отрицательными. Чувствительность визуальной оценки ПКТ составила 58%, специфичность – 95%, ПЦПР – 92%, ПЦОР – 71%, а общая диагностическая точность – 77%. При помощи ROC-анализа была определена диагностическая значимость полуколичественного анализа данных ПКТ –  $TPR$ . По результатам анализа площадь под ROC-кривой для  $TPR$  составила – 0,665 [0,510; 0,821] (рисунок 3). Полученные значения площади под ROC-кривой для  $TPR$  указывают на умеренную диагностическую значимость метода при использовании ФРК в качестве референтной методики. Была проведена попытка определить пороговое значение  $TPR$  с наилучшими диагностическими показателями. При определении порогового значения  $TPR$  в точке Юдена значение составило «0,935», в точке баланса – «0,99». Чувствительность и специфичность для порогового значения «0,935» составили 42% и 95% соответственно,



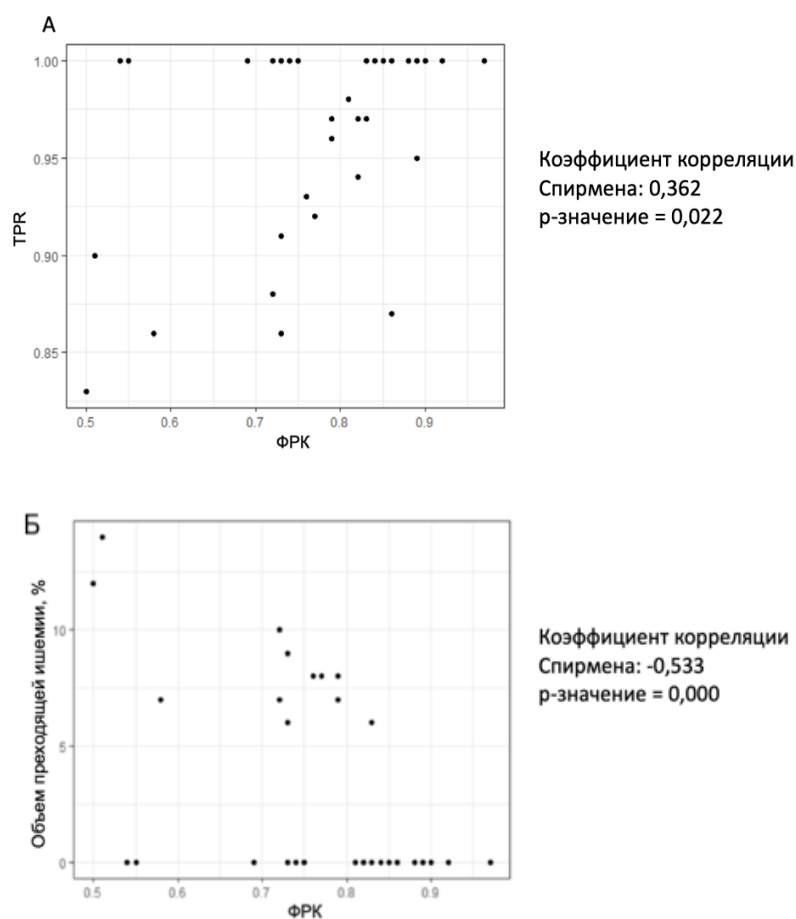
для «0,99» – 53% и 71% соответственно. Таким образом, пороговое значение  $TPR=0,99$  характеризуется наилучшими показателями диагностической значимости, обладая меньшей суммой чувствительности и специфичности, но с более сбалансированной разницей между ними. ПЦПР и ПЦОР составили 62%. Полученное значение  $TPR$  соответствует данным ранее опубликованных исследований, где также использовалось пороговое значение «0,99».



**Рисунок 3.** ROC-кривая по значениям  $TPR$  с использованием ФРК в качестве референтной методики.

Далее была определена корреляционная зависимость между  $TPR$  и ФРК. Коэффициент корреляции Спирмена составил 0,362 при  $p=0,022$ , что говорит об умеренной, статистически значимой корреляции (рисунок 4, А). В случае объема преходящей ишемии и ФРК, выявлена обратная, статистически значимая корреляционная зависимость, значение коэффициента корреляции Спирмена составило -0,533 при  $p < 0,000$  (рисунок 4, Б).

**Анализ результатов стресс-эхокардиографии с велоэргометром.** Стресс-ЭхоКГ проведена 40 больным. Во всех случаях пробы доведены до диагностических критериев. Ишемическая динамика на ЭКГ отмечалась у двоих пациентов (5%), боли в грудной клетке отмечены у троих (8%). По результатам стресс-ЭхоКГ получено 11 (28%) положительных и 29 (72%) отрицательных результатов. В 9 случаях положительного результата степень исследуемого стеноза составляла 70-75%, в 2 случаях – 60-69%.



**Рисунок 4.** Отношение полученных значений TPR (А), объема преобладающей ишемии (Б) и ФРК.

Толерантность к физическим нагрузкам оказалась высокой у 23 (57%), средней - у 13 (32%), низкой - у 4 (11%) пациентов. При анализе индекса асинергии ЛЖ на нагрузке и  $\Delta$  индекса асинергии ЛЖ, среднее значение составило  $1,14 \pm 0,15$  и  $0,06 \pm 0,1$  соответственно. Минимальное значение  $\Delta$  индекса асинергии ЛЖ составило 0,12, максимальное – 0,31.

**Оценка диагностической значимости стресс-эхокардиографии с велозргометром по отношению к измерениям фракционного резерва кровотока.** Оценка диагностической значимости стресс-ЭхоКГ с использованием ФРК в качестве референтного метода проводилась аналогично ПКТ (n=40). По результатам стресс-ЭхоКГ (n=40) пробы у 10 из 19 пациентов были истинно-положительными, у 20 из 21 пациентов - истинно-отрицательными. Чувствительность стресс-ЭхоКГ с ВЭМ составила 53%, специфичность - 95%, ПЦПР – 91%, ПЦОР – 69%, а общая диагностическая точность – 75%, что сопоставимо с показателями визуальной оценки ПКТ. Между полученными значениями  $\Delta$  индекса асинергии ЛЖ и ФРК определялась

степень корреляционной зависимости. Выявлена обратная зависимость, коэффициент корреляции Спирмена составил  $-0,452$  при  $p=0,0003$ . Таким образом, уровень взаимосвязи оказался ниже, чем у объема ишемии ПКТ и ФРК.

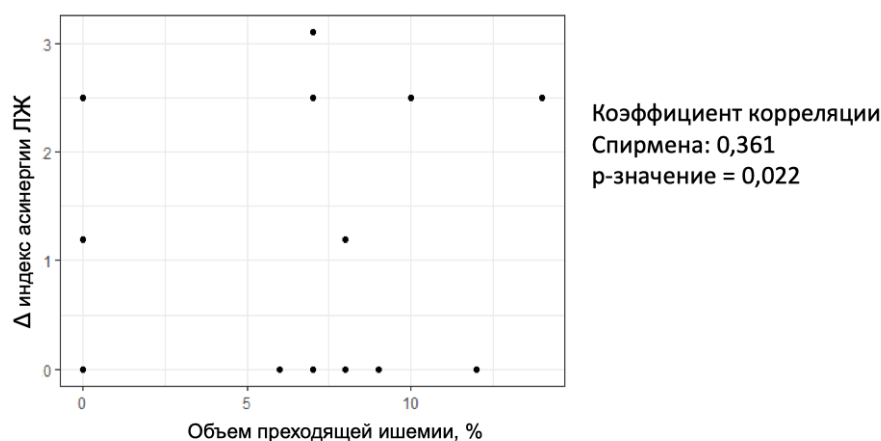
**Анализ результатов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда в сочетании со стресс-тестом.** ОЭКТ миокарда с нагрузочным тестом (ВЭМ) была проведена 25 больным. Болей в грудной клетке, ишемических изменений на ЭКГ при проведении нагрузочного теста ни у кого не отмечалось. Суммарная лучевая нагрузка фаз покоя/стресса на пациента составила  $3,1+3,1=6,2$  мЗв. У 4 пациентов (16%) выявлены признаки ишемии, у 21 пациента (84%) ишемии на нагрузке не выявлено. В 1 случае (4%) проба достоверно положительная по диагностическим критериям (объем ишемии 10% и более). Во всех случаях положительного результата степень исследуемого стеноза составила 70-75%. Среднее значение SSS и SDS составило  $3,44\pm 7,19$  и  $1,08\pm 2,23$  соответственно. Минимальное значение SDS составило 3, максимальное – 9.

**Оценка диагностической значимости однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда в сочетании со стресс-тестом по отношению к измерениям фракционного резерва кровотока.** Путем сопоставления полученных значений ОЭКТ миокарда со значениями ФРК, поделенными на положительные и отрицательные результаты, была проведена попытка оценить диагностическую значимость. Наличие признаков преходящей ишемии о данным ОЭКТ миокарда с нагрузкой ( $n=25$ ) у 3 из 12 пациентов были истинно-положительными, у 12 из 13 пациентов - истинно-отрицательными. При малой выборке больных и малом количестве положительных результатов, достоверно судить о чувствительности метода не представляется возможным. Однако, можно отметить высокую специфичность метода – 92%.

**Сопоставление результатов перфузионной компьютерной томографии миокарда с результатами стресс-эхокардиографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда.** Определялась умеренная сопоставимость положительных результатов стресс-ЭхоКГ с наличием дефекта перфузии по данным ПКТ: в 7 из 11 случаев (64%) и высокая сопоставимость отрицательных результатов стресс-ЭхоКГ с отсутствием дефекта перфузии по данным ПКТ: в 24 из 29 случаев (83%). Анализ данных ПКТ и ОЭКТ проводился среди 25 пациентов. Сопоставимость

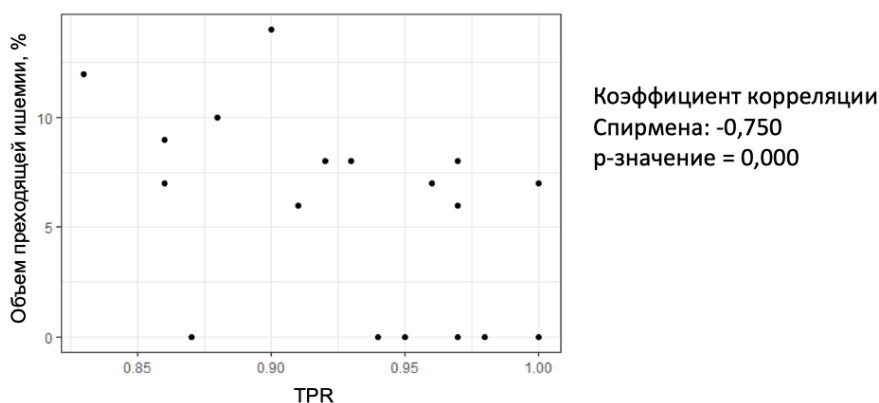
положительных результатов по данным двух методов составила 3 из 4 пациентов (75%), а отрицательных – 17 из 21 пациента (81 %). Хотя сопоставимость оказалось высокой, как уже отмечалось, достоверно судить о положительных результатах ОЭКТ некорректно ввиду малого количества случаев. Наравне с достаточно высокой специфичностью ОЭКТ, можно отметить высокую сопоставимость отрицательных результатов.

Для определения сопоставимости размеров преходящей ишемии в случае положительных результатов ПКТ и стресс-ЭхоКГ, была определена корреляционная зависимость между значениями объема преходящей ишемии и  $\Delta$  индекса асинергии. Выявлена относительно невысокая, но статистически значимая корреляция, коэффициент корреляции Спирмена составил 0,361 при  $p=0,022$  (рисунок 5).



**Рисунок 5.** Отношение полученных значений индекса асинергии ЛЖ по данным стресс-Эхо-КГ и объема преходящей ишемии по данным ПКТ.

Проведено непосредственное сопоставление результатов визуальной и полуколичественной оценок ПКТ. При визуальном наличии преходящего дефекта перфузии и значении  $TPR < 0,99$  сопоставимость составила 11 из 16 пациентов (69 %), а в случае отсутствия дефекта перфузии и  $TPR \geq 0,99$  – 23 из 24 пациентов (96%). Умеренное значение сопоставимости положительных результатов можно объяснить в целом невысокой специфичностью метода  $TPR$  (71%). Также, для сопоставления объема преходящей ишемии при визуальной оценке со значениями  $TPR$ , была определена корреляционная зависимость. Коэффициент корреляции Спирмена составил -0,750 при  $p=0,000$ , что говорит об обратной, высокой, статистически значимой корреляции (рисунок 6).



**Рисунок 6.** Отношение полученных значений объема проходящей ишемии и TPR.

**Сравнение диагностической значимости перфузионной компьютерной томографии миокарда и стресс-эхокардиографии по отношению к измерениям фракционного резерва кровотока.** На следующем этапе исследования проведено сравнение показателей диагностической значимости визуальной и полуколичественной оценок ПКТ и стресс-ЭхоКГ по отношению к ФРК (таблица 2). Ввиду небольшой выборки пациентов с ОЭКТ, сравнение диагностической значимости с данным методом не проводилось. Наиболее высокую значимость в оценке проходящей ишемии показала визуальная оценка ПКТ. Наряду со стресс-ЭхоКГ, данная методика продемонстрировала высокую специфичность, однако чувствительность у обоих методов оказалась невысокая. Несмотря на сопоставимую со стресс-ЭхоКГ и визуальной оценкой ПКТ чувствительность TPR, общая диагностическая точность оказалась заметно ниже, в основном ввиду невысокой специфичности. Была проведена попытка определить, существует ли статистически значимая разница между методами в показателях чувствительности, специфичности, ПЦПР, ПЦОР, для чего были проведены множественные парные сравнения, по итогу которых, статистически значимых различий по каким-либо характеристикам сравниваемых методов выявить не удалось, критерии, в целом, оказались сопоставимы между собой. Отсутствие статистически значимых различий, вероятно, обусловлено малым объемом выборки пациентов.

**Таблица 2.** Диагностическая значимость стресс-ЭхоКГ, визуальной и полуколичественной оценок перфузии по данным КТ.

	<b>Визуальная оценка ПКТ (1) (n=40)</b>	<b>TPR (2) (n=40)</b>	<b>Стресс-ЭхоКГ (3) (n=40)</b>	<b>Множественные парные сравнения</b>
Чувствительность	58% [33,5; 79,7]	53% [28,9; 75,6]	53% [28,9; 75,6]	$p_{1-2}=1,000$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{2-3}=1,000$
Специфичность	95% [76,2; 99,9]	71% [47,8; 88,7]	95% [76,2; 99,9]	$p_{1-2}=0,196$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{2-3}=0,196$
ПЦПР	92% [61,5; 99,8]	62% [35,4; 84,8]	91% [58,7; 99,8]	$p_{1-2}=0,073$ $p_{1-3}=0,947$ $p_{2-3}=0,104$
ПЦОР	71% [51,3; 86,8]	62% [40,6; 81,2]	69% [49,2; 84,7]	$p_{1-2}=0,159$ $p_{1-3}=0,744$ $p_{2-3}=0,639$
ОДТ	77% [61,5; 89,2]	62% [45,8; 77,3]	75% [58,8; 87,3]	$p_{1-2}=0,124$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{2-3}=0,453$

**Примечания:** ПКТ – перфузионная компьютерная томография; TPR – transmural perfusion ratio; стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография; ПЦПР – предсказательная ценность положительного результата; ПЦОР – предсказательная ценность отрицательного результата; ОДТ – общая диагностическая точность

### Выводы

1. Разработанный протокол для проведения перфузионной компьютерной томографии миокарда в сочетании со стресс-тестом с чреспищеводной электрокардиостимуляцией может быть использован для выявления ишемии миокарда у пациентов с исходным диагнозом «острый коронарный синдром» и «пограничными» (50-75%) стенозами в коронарных артериях. Проведение перфузионной компьютерной томографии с чреспищеводной электрокардиостимуляцией не сопровождалось развитием побочных эффектов.
2. При наличии переходящего дефекта перфузии по данным визуальной оценки и значении коэффициента трансмуральной перфузии  $<0,99$  согласно полуколичественной оценке сопоставимость результатов составила 11 из 16 пациентов (69 %), а в случае отсутствия дефекта перфузии и значении коэффициента трансмуральной перфузии  $\geq 0,99$  – 23 из 24 пациентов (96%), что говорит об умеренной согласованности методик в

случае положительного результата и высокой в случае отрицательного. Оба подхода могут быть использованы для интерпретации результатов.

3. Перфузионная компьютерная томография с чреспищеводной электрокардиостимуляцией при визуальной оценке демонстрирует умеренно высокие показатели диагностической значимости при сопоставлении со значениями инвазивного измерения фракционного резерва кровотока у пациентов с исходным диагнозом «острый коронарный синдром» и «пограничными» стенозами в коронарных артериях: чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов, общая диагностическая точность составили 58%, 95%, 92%, 71%, 77% соответственно. Полуколичественная оценка с использованием коэффициента трансмуральной перфузии продемонстрировала более низкие показатели: 53%, 71%, 62%, 62%, 62% соответственно.

4. У пациентов с исходным диагнозом «острый коронарный синдром» и «пограничными» стенозами в коронарных артериях перфузионная компьютерная томография с чреспищеводной электрокардиостимуляцией и стресс-эхокардиография с велоэргометрией при сравнении с инвазивным измерением фракционного резерва кровотока продемонстрировали сопоставимые показатели диагностической значимости: чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов, общая диагностическая точность у перфузионной компьютерной томографии составили 58%, 95%, 92%, 71%, 77% соответственно, у стресс-эхокардиографии 53%, 95%, 91%, 69%, 75% соответственно. Ввиду малой выборки, достоверно сравнить перфузионную компьютерную томографию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда с нагрузкой не удалось, однако, отмечается высокая сопоставимость отрицательных результатов: 17 из 21 пациента (81 %).

### **Практические рекомендации**

1. Рекомендовано использование протокола ПКТ «покой/стресс» у пациентов с низкой и промежуточной предтестовой вероятностью ИБС. При отсутствии атеросклеротического поражения по данным КТА, возможно исключение фазы стресса. В свою очередь, протокол «стресс/покой» имеет более высокую чувствительность в выявлении ишемии и больше применим для больных с высокой предтестовой вероятностью (рисунок 2). Такой подход позволит провести фазу стресса на «чистом»

фоне без остаточного контрастирования и потенциального приема бета-блокаторов.

2. При оценке перфузии рекомендовано использовать визуальную оценку перфузии, имеющую большую диагностическую точность, чем полуколичественная оценка – TPR. Использование TPR возможно в качестве дополнительного критерия, а также для оценки степени выраженности ишемии. В качестве порогового значения рекомендовано использование показателя  $<0,99$ .

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Омаров Ю.А.** Диагностическая эффективность перфузионной компьютерной томографии миокарда с чреспищеводной электрокардиостимуляцией у больных с исходным диагнозом «острый коронарный синдром» / **Ю.А. Омаров**, Т.Н. Веселова, Р.М. Шахнович и соавт. // Атеротромбоз. – 2021. – Том 11, №1. – С. 128–143.
2. **Омаров Ю.А.** Перфузионная компьютерная томография миокарда с чреспищеводной электрокардиостимуляцией в качестве стресс-теста у больных с пограничными стенозами в коронарных артериях: сравнение с измерениями фракционного резерва кровотока. / **Ю.А. Омаров**, Т.Н. Веселова, Р.М. Шахнович и соавт. // Кардиология. – 2021. – Том 61, №1. – С. 4–11.
3. Веселова Т.Н. Диагностическая эффективность перфузионной компьютерной томографии миокарда и неинвазивного измерения фракционного резерва кровотока по данным компьютерной томографической ангиографии / Т.Н. Веселова. **Ю.А. Омаров**, Р.М. Шахнович и соавт. // REJR. – 2020. – Том 10, №3. – С. 150–155.
4. **Омаров Ю.А.** Возможности перфузионной компьютерной томографии миокарда в диагностике ишемической болезни сердца / **Ю.А. Омаров**, Т.С. Сухина, Т.Н. Веселова и соавт. // Кардиология. – 2020. – Том 60, №10. – С. 122–131.
5. Пат. 2748527 Российская Федерация, МПК А61В 6/00 (2006.01) Способ выявления ишемической болезни сердца (ИБС) и микрососудистой дисфункции у пациентов с подозрением на острый коронарный синдром / **Ю.А. Омаров**, Р.М. Шахнович, Т.Н. Веселова, Т.С. Сухина, И.И. Староверов, С.К. Терновой, заявитель и патентообладатель ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России – № 2020118433; заявл. 04.06.2020; опубл. 26.05.2021.