

На правах рукописи

Барышева Наталья Александровна

**СОПОСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ С
СОСТОЯНИЕМ КРОНАРНОГО РУСЛА И МИОКАРДА ПО ДАННЫМ
МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ
С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА
СЕКМЕНТА ST**

14.01.05 – Кардиология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2015

Работа выполнена в отделе неотложной кардиологии и отделе томографии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник

Меркулова Ирина Николаевна

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник

Шария Мераб Арчилович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России
Явелов Игорь Семенович

доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Седов Всеволод Парисович

Ведущая организация:

ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского МЗ РФ

Защита диссертации состоится «__» _____ 2015 г. в 13.30 на заседании диссертационного совета Д 208.073.04 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ (121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Автореферат разослан «__» _____ 2015 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

к.м.н.

Полевая Т. Ю.

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и в том числе острый коронарный синдром (ОКС) по данным Всемирной организации здравоохранения остаются ведущей причиной смертности в мире. В последние годы большое внимание уделяется изучению патогенеза ОКС и анализу морфологических особенностей атеросклеротических бляшек (АСБ), разрыв или эрозия которых являются причиной его развития.

Среди методов, позволяющих оценивать структуру бляшек, в том числе нестабильных, наиболее точными являются внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптико-когерентная томография (ОКТ). Вместе с тем, инвазивность и высокая стоимость этих исследований значительно ограничивают их применение в практической деятельности врачей.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий является сравнительно точным методом в оценке степени стенозирования коронарного русла при сопоставлении с инвазивной коронароангиографией (КАГ) [Sun Z. с соавт., Pontone G. с соавт.]. Томографы последних поколений имеют достаточное разрешение для анализа структуры бляшек, в том числе выявления признаков их нестабильности, что продемонстрировано в сравнительных исследованиях с ВСУЗИ и ОКТ [Kashiwagi M. с соавт., Ozaki Y. с соавт., Ito T. с соавт.]. В настоящее время уже определены некоторые критерии нестабильности АСБ по данным компьютерной томографии (КТ), однако их роль остается недостаточно изученной. Кроме того, в литературе встречается мало проспективных работ, подтверждающих предсказательную ценность этих признаков. Между тем, подобные исследования представляются актуальными в связи с большой распространенностью ИБС и перспективностью МСКТ как скринингового метода для оценки риска развития ОКС. Последнее объясняется неинвазивным характером МСКТ, относительной простотой в исполнении, а также широким применением в повседневной практике. Также представляется интересным изучение АСБ в динамике, в том числе для анализа структурных изменений нестабильных бляшек и оценки эффективности проведения медикаментозной терапии.

Кроме исследования состояния коронарного русла и структуры бляшек, МСКТ нашла свое применение в оценке нарушений перфузии, определяющихся как дефекты контрастирования в артериальную фазу [Gupta M. с соавт., Nagaо M. с соавт.]. И если диагностическая значимость метода в выявлении крупноочаговых инфарктов уже подтверждена рядом исследований, этого нельзя в полной мере отнести к инфарктам миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST), которые преимущественно являются мелкоочаговыми. Дополнительный анализ дефектов контрастирования в сочетании со стандартным протоколом МСКТ-ангиографии повышает диагностическую ценность метода в верификации инфаркта миокарда на ранних

этапах его развития, что может оказывать влияние на дальнейшее лечение и сроки выполнения реваскуляризации.

Цель исследования

Изучить характер поражения коронарного русла и состояние миокарда по данным МСКТ коронарных артерий с контрастированием у больных с ОКС без подъема сегмента ST в сопоставлении с клиническим течением заболевания на протяжении года и более наблюдения.

Задачи

1. Оценить возможности МСКТ в диагностике стенозирующего процесса коронарных артерий в сопоставлении с КАГ.
2. Исследовать КТ-характеристики АСБ у больных с ОКС.
3. Определить чувствительность, специфичность, предсказательную ценность всех известных КТ-критериев нестабильности АСБ и возможных их комбинаций в выявлении нестабильных бляшек.
4. Изучить возможности МСКТ в диагностике инфаркта и ишемии миокарда на основании выявления дефектов контрастирования в сопоставлении с результатами других методов [электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ)].
5. Исследовать динамику состояния коронарного русла и АСБ, в том числе с признаками нестабильности по данным МСКТ у больных с ОКС в течение года и более наблюдения.
6. В случае развития неблагоприятных кардиальных событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, ОКС, рецидив стенокардии и повторная реваскуляризация) – проанализировать взаимосвязь между ними и состоянием коронарного русла и миокарда по данным МСКТ при первичном и повторном исследовании.

Научная новизна

В работе проведен полный анализ встречаемости и диагностической значимости всех известных КТ-признаков нестабильности АСБ, а также их сочетаний, позволяющих отличить нестабильные бляшки у больных с ОКС без подъема сегмента ST. Выполнен расчет пограничных значений минимальной КТ-плотности и впервые в литературе – протяженности АСБ для верификации нестабильных бляшек. Определена значимость выявления дефектов контрастирования при МСКТ по сравнению с другими методами диагностики инфаркта и ишемии миокарда. В работе впервые проведена оценка изменений КТ-признаков, характеризующих структуру АСБ в динамике, включая все критерии нестабильности, в сопоставлении с особенностями клинического течения заболевания при наблюдении в течение 1 года и более.

Практическая значимость

Результаты исследования показали, что симптом-связанные поражения у больных с ОКС значимо отличаются по ряду признаков и их сочетанию от поражений остальных коронарных сегментов. Те КТ-критерии нестабильности, которые встречались в симптом-связанных АСБ наиболее часто, выявлялись и в бляшках, ставших в последующем причиной развития неблагоприятных кардиальных событий. Выполненный в нашей работе комплексный подход при обследовании больных с предполагаемым ОКС, основанный на данных МСКТ, и включающий оценку не только степени стенозирования, но и признаков нестабильности бляшки, а также дефектов контрастирования, значительно повышает значимость метода в подтверждении ОКС и диагностике инфаркта миокарда и рекомендуется к применению вместо стандартного протокола МСКТ-ангиографии. Результаты исследования продемонстрировали возможность применения, эффективность и безопасность МСКТ при индивидуальном контроле за состоянием коронарного русла у больных с ОКС при длительном наблюдении, а также ее значимость как единственного неинвазивного метода, который с этой целью может применяться в обычной клинической практике. Анализ динамики различных КТ-признаков АСБ при наблюдении около 1 года и более показал важность изменений бляшек, поскольку их исследование может помочь своевременно оценить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы клинических отделов НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Апробация диссертации состоялась 3 июня 2015 г. на межотделенческой конференции НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Диссертация рекомендована к защите.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 4 статьи (в журналах, рекомендуемых ВАК). Материалы диссертации были представлены на следующих конгрессах: ESR 2014, Vena; Acute Cardiac Care 2014, Geneva; ESCR. Cardiac Imaging 2014, Paris; Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов 2014, Москва; ISCN 12 Nuclear Cardiology and Cardiac CT 2015, Madrid; ESC Congress 2015, London; Acute Cardiac Care 2015, Vena.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 185 страницах машинописного текста, состоит из списка сокращений, введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка

использованной литературы, включающего 212 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Работа содержит 19 таблиц и 27 рисунков.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

В исследование путем проспективного набора включались больные, поступающие в блок интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии с подозрением на острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST. Диагнозы «Инфаркт миокарда» и «Нестабильная стенокардия» устанавливались согласно общепринятым критериям [Hamm C.W. с соавт]. Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST диагностировался при выявлении новой депрессии сегмента ST $> 0,1$ мВ или инверсии зубца Т по меньшей мере до 0,3 мВ более, чем в 2-х смежных отведениях, сопровождающихся повышением уровня тропонина выше 99-й перцентиля. Нестабильная стенокардия диагностировалась при наличии типичной клиники прогрессирующей стенокардии на уровне III-IV функционального класса, впервые возникшего ангинозного приступа или ранней постинфарктной стенокардии без повышения уровня тропонина крови.

Дизайн исследования подробно представлен на рисунках 1 и 2.

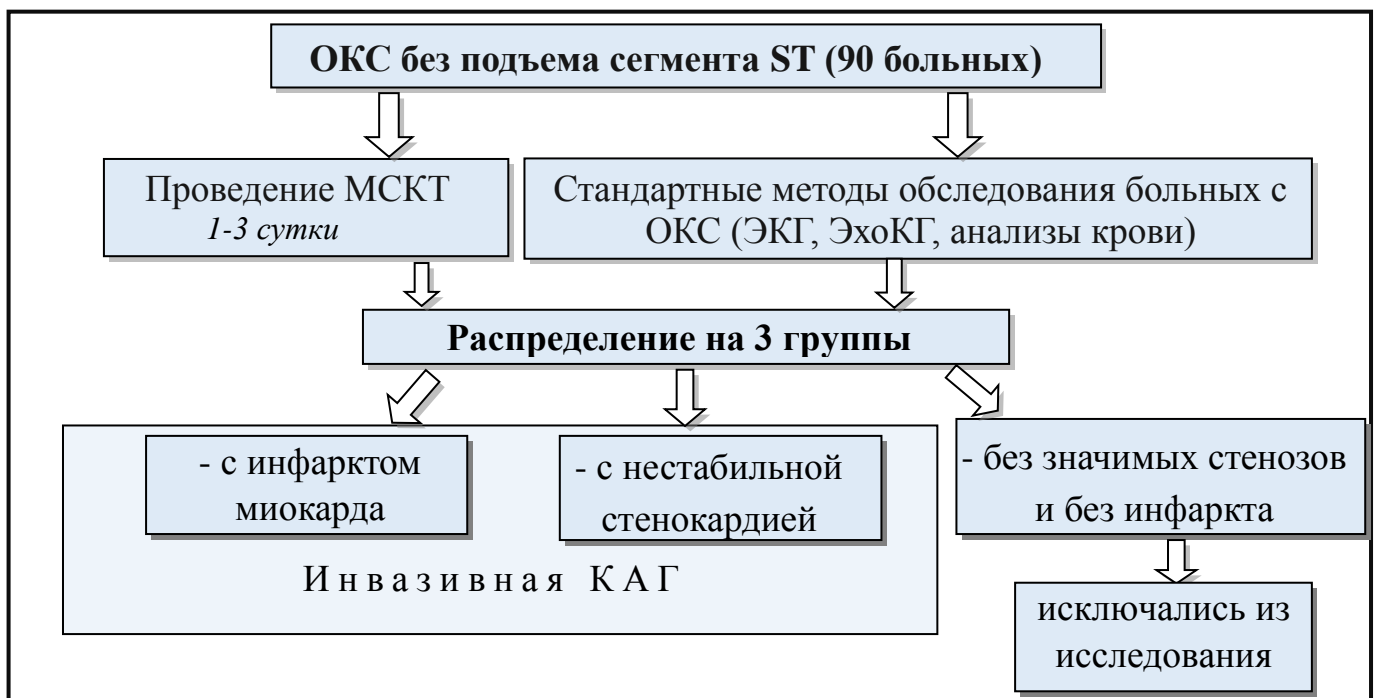


Рисунок 1. Дизайн исследования – первичные данные.

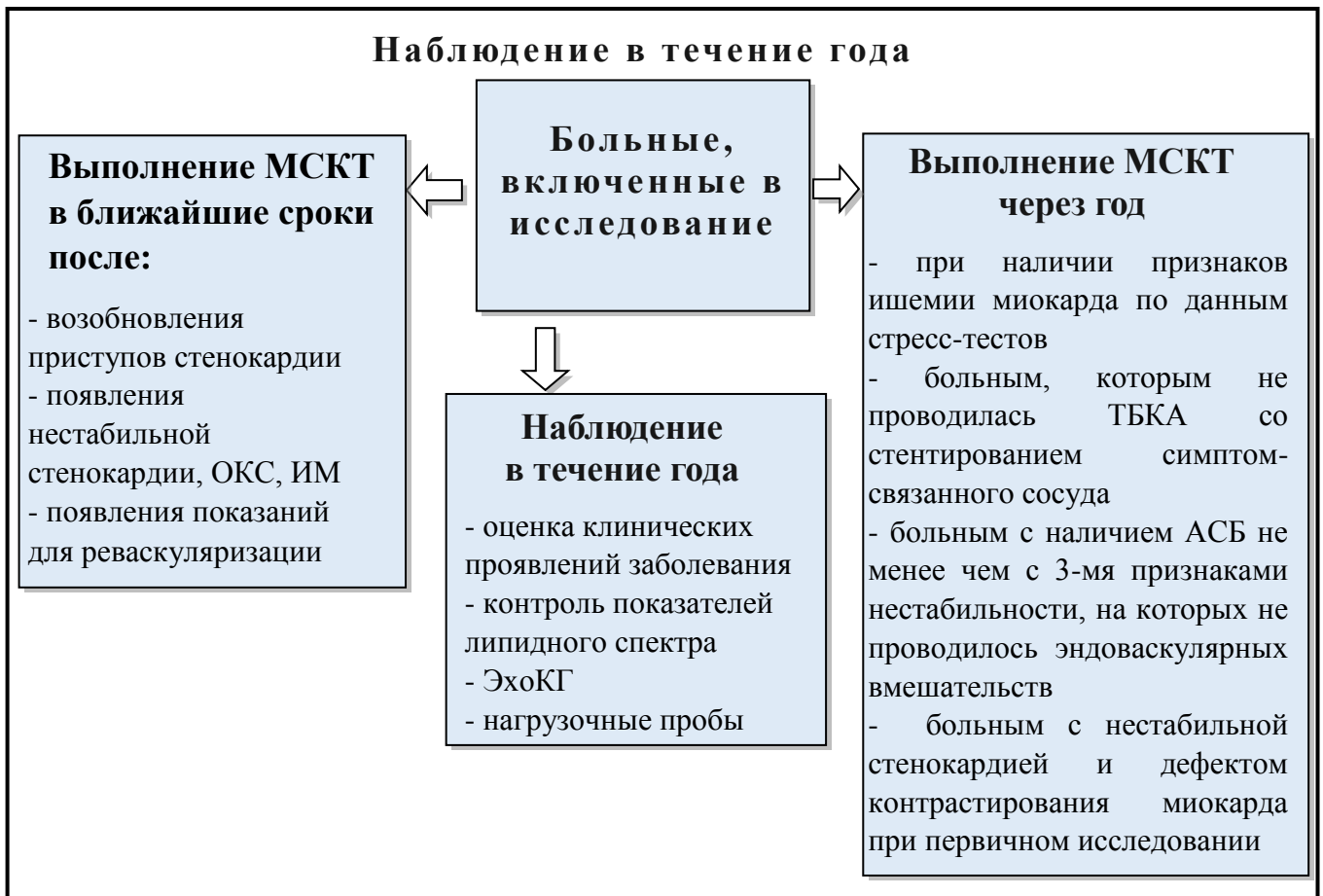


Рисунок 2. Дизайн исследования – динамическое наблюдение.

Клинический материал

В исследование не включались больные с тяжелыми осложнениями основного заболевания, в том числе отеком легких, кардиогенным шоком, а также тахикардиями и брадикардиями с нерегулярным сердечным ритмом, наличием доказанной аллергической реакции на контрастный препарат, почечной недостаточностью со снижением скорости клубочковой фильтрации <50 мл/мин и перенесенной операцией аорто-коронарного, маммаро-коронарного шунтирования или имплантацией более одного стента в анамнезе.

Первоначально в исследование было включено 90 больных с подозрением на ОКС. После проведения МСКТ из исследования были исключены пациенты с плохим качеством изображения, массивным кальцинозом коронарных артерий, а также больные, у которых отсутствовали гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий и впоследствии был исключен диагноз «ОКС». Таким образом, в общую группу вошли 70 больных – 48 пациентов с нестабильной стенокардией (68,6 %) и 22 – с инфарктом миокарда (31,4%).

Среди больных с нестабильной стенокардией (n=48) у 7 пациентов отмечалась впервые возникшая стенокардия, у 27 – прогрессирующая и у 14 – ранняя постинфарктная стенокардия.

Клинические характеристики больных представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных.

Клинические характеристики	Нестабильная стенокардия n =48	Инфаркт миокарда n =22	В целом по группе n=70
Мужчины	36 (75,0%)	14 (63,6%)	50 (71,4%)
Средний возраст, годы	58,7±12,3	59,2±11,5	58,8±12,0
Инфаркт миокарда в анамнезе	14 (29,2%)	1 (4,5%)*	15 (21,4%)
Процедуры реваскуляризации в анамнезе	4 (8,3%)	0 (0%)	4 (5,7%)
Артериальная гипертензия	38 (79,2%)	13 (59,1%)	51 (72,8%)
Гиперхолестеремия	25 (52,1%)	12 (54,5%)	37 (52,8%)
Средний уровень холестерина, ммоль/л	5,17±1,2	5,15±1,3	5,25±1,36
Средний уровень триглицеридов, ммоль/л	1,69±0,9	1,67±0,9	1,69±0,91
Сахарный диабет	9 (18,8%)	1 (4,5%)	10 (14,3%)
Нарушение толерантности к глюкозе	1 (2,1%)	1 (4,5%)	2 (2,8%)
Алиментарное ожирение	15 (31,2%)	6 (28,6%)	14 (20,0%)
Средний индекс массы тела, кг/м ²	27,5±4,1	27,8±4,2	27,6±4,1
Курение	21 (43,8%)	10 (45,5%)	33 (47,1%)
Отягощенная наследственность,	8 (16,6%)	6 (27,3%)	14 (20,0%)
Средний уровень С-реактивного белка, мг/дл#	0,29 (0,16; 1,6)	0,31 (0,12; 0,8)	0,31 (0,13; 0,81)

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), $M \pm SD$ (где M — среднее, SD — стандартное отклонение) или # — в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль). * — $p < 0,05$ при сравнении с группой «Нестабильная стенокардия».

Методы исследования

1. Концентрация Mb фракции креатинфосфокиназы (КФК) и Tn I определялась в центральной лаборатории на аппарате ARCHITECT PLUS i1000SR фирмы Abbott (США) с помощью хемилюминесцентной технологии ChemicFlex CMIA. В условиях блока интенсивной терапии уровень Tn I определяли двухсайтовым иммуноферментным методом (ELISA) на аппарате i-STAT1 фирмы Abbott (США).
2. ЭКГ регистрировалась на 3-х канальном электрокардиографе MAC 400 фирмы General Electric (США) в 12 стандартных отведениях в условиях блока интенсивной терапии, палат наблюдения отдела неотложной кардиологии и в отделе функциональных методов исследования.
3. Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на аппарате Vivid 7 и Vivid 9 Dimension (General Electric, США) с синхронизацией с ЭКГ. Структуры сердца визуализировались при «В»- и «М»-сканировании по общепринятой методике.
4. Тредмил-тест проводился на аппарате General Electric Medical System с использованием стандартного четырехступенчатого протокола Bruce.

5. КАГ выполнялась на ангиографе Allura FD 20 компании Phillips с использованием всех стандартных проекций – не менее 7 съемок для левой коронарной артерии (ЛКА) и 3 – для правой. Исследование проводилось с использованием неионного рентгенконтрастного вещества Оптирей (йоверсол) или Ультравист 370 (йопомиро).

6. МСКТ коронарных артерий с контрастированием выполнялась до проведения инвазивной КАГ на томографе с 64 рядами детекторов (Aquilion 64, Toshiba, Япония) при ретроспективной синхронизации с ЭКГ. В качестве контрастного препарата использовался Ультравист из расчета 1,5 мл на 1 кг веса больного. Препарат вводился внутривенно со скоростью 5 мл/сек автоматическим шприцем.

Исследование выполнялось в две фазы: нативную (до введения контрастного препарата) и артериальную, во время которой вводился контрастный препарат. После выполнения нативной фазы проводилась визуальная оценка степени выраженности кальциноза коронарных артерий для определения целесообразности выполнения артериальной фазы, которая осуществлялась в спиральном режиме с получением 64 срезов шириной 0,5 мм.

Оценка степени стенозирования коронарного русла и состояния АСБ, также, как и выявление зон гипоконтрастирования миокарда проводилась в артериальную фазу исследования.

Степень стеноза определялась как отношение диаметров просвета сосуда в месте максимального сужения и в непораженном сегменте дистальнее него. Оценка ремоделирования сосуда проводилась на основании расчета отношения диаметров наружного контура сосуда в месте расположения АСБ и его проксимального сегмента. За положительное ремоделирование принималось отношение диаметров (индекс ремоделирования) $> 1,1$. Индекс ремоделирования рассчитывался только при положительном ремоделировании.

АСБ определялись во всех сегментах коронарных артерий в сосудах с диаметром не менее 2 мм в поперечном сечении. При визуальном анализе АСБ распределялись на кальцинированные, мягкие и комбинированные в зависимости от наличия и объема включений кальция. Количественная оценка минимальной плотности АСБ проводилась в поперечных срезах коронарной артерии. При этом выделялась «зона интереса» – мягкотканый компонент бляшки, не содержащий включений кальция, в котором выполнялось не менее 3-5 автоматических измерений плотности в различных участках с последующим выбором минимального значения. Также оценивались все ранее описанные в исследованиях признаки нестабильности бляшки, такие как наличие включений микрокальцинатов в виде депозитов размерами менее 3 мм, неровный контур, положительное ремоделирование коронарных артерий (высокий индекс ремоделирования) и «кольцевидное контрастирование» по периферии бляшки с КТ-плотностью не превышающей 130 НУ. Кроме того, на мультипланарных реконструкциях измерялась протяженность АСБ в мм. В окончательный анализ включались все симптом-связанные АСБ и

симптом-несвязанные при степени стенозирования $> 50\%$, диаметре сосуда более 2 мм и хорошем качестве изображения. Контур бляшки, а также в ряде случаев ее протяженность не определялись при наличии окклюзии сосуда. При невозможности достоверного анализа диаметра артерии проксимальнее места стеноза ремоделирование сосуда также не оценивалось.

При выполнении повторного исследования для оценки динамики состояния коронарного русла определялась степень стенозирования нативных сегментов, проходимость ранее установленных стентов, а также выявлялись возможные рестенозы. При анализе структуры АСБ использовали описанный ранее алгоритм с выявлением признаков нестабильности, а также исследования уже имеющихся признаков в динамике. Кроме того, дополнительно проводился расчет средней плотности мягкотканного компонента бляшки при первичном и повторном исследовании. Для этой цели выполнялось не менее, чем 5 автоматических измерений участков АСБ без включений кальция с последующим расчетом среднего арифметического значения.

Дефект контрастирования миокарда определяли в артериальную фазу исследования как участок пониженной относительно неповрежденного миокарда рентгеновской плотности и расценивали как трансмуральный, если его глубина составляла более 50% толщины стенки левого желудочка (ЛЖ) или субэндокардиальный – менее 50%.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с использованием программы Microsoft Excel и пакетов статистических программ Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA) и SPSS 11 for Windows. Количественные переменные описывались числом больных, средним арифметическим значением с использованием стандартного отклонения (для нормального распределения) и медианы с 25-ым и 75-ым перцентилями, (при распределении отличном от нормального). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами).

При сравнении показателей использовались следующие методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона максимального правдоподобия с построением таблиц сопряженности, парный и непарный t-критерии Стьюдента, критерий Шефе множественных сравнений. Если выборки не соответствовали нормальному распределению, использовали U-тест по методу Манна-Уитни, критерий Вилкоксона, критерий Краскела-Уоллиса.

Определение пограничных значений минимальной плотности АСБ и ее протяженности для оценки нестабильности бляшки проводилось с построением ROC-кривых и расчетом площади под кривой. Поиск комбинации признаков, позволяющих верифицировать нестабильную бляшку, осуществлялся с помощью многомерного анализа – логистической регрессии.

Расчет чувствительности, специфичности, положительной предсказательной ценности (ППЦ) и отрицательной предсказательной ценности (ОПЦ), а также относительного риска проводился по таблицам «2 x 2».

Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена и Пирсона.

Анализ сопоставимости МСКТ и КАГ выполнялся с помощью ROC-анализа с определением оптимальной точки разделения и вычислением чувствительности и специфичности метода, расчетом коэффициента корреляции Спирмена и построением диаграммы рассеяния по Бланду-Альтману.

Оценка достоверности изменений КТ-признаков в динамике проводилась с использованием критерия Вилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ степени стенозирования коронарного русла по данным МСКТ и КАГ

Для определения точности МСКТ в оценке степени стенозирования коронарного русла по сравнению с признанным «золотым стандартом» – инвазивной КАГ было проанализировано 70 ангиограмм (66 первичных и 4 повторных исследования).

По результатам нашей работы, подтвердившей данные других исследований [Z.Sun. с соавт. и G. Pontone с соавт.], МСКТ при сопоставлении с инвазивной ангиографией характеризуется высокой чувствительностью, специфичностью, ППЦ и ОПЦ в выявлении гемодинамически значимых (>50%) стенозов (таблица 2).

Таблица 2. Показатели чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предсказательной ценности МСКТ в выявлении гемодинамически значимых (>50%) стенозов относительно КАГ.

Чувствительность %	Специфичность %	ППЦ %	ОПЦ %
92	73	80	89

Наиболее выраженная корреляция двух методов отмечалась при оценке проксимальных отделов основных коронарных артерий по сравнению со средними и дистальными сегментами, а также стволом ЛКА (таблица 3). Наши результаты согласуются с работами Miller J.M. с соавт.,

Dragu R. с соавт. и Raff G.L. с соавт., в которых получены сходные коэффициенты корреляции ($r=0,70-0,81$)

Таблица 3. Значения коэффициента корреляции Спирмена между данными МСКТ и КАГ в оценке степени стенозирования всех сегментов коронарных артерий..

	Ствол ЛКА	Проксимальные сегменты	Средние сегменты	Дистальные сегменты	В целом
Коэффициент Спирмена	0,67†	0,84*	0,75*	0,71†	0,79*

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия. †- $p < 0,0001$, * - $p < 0,001$.

Обобщающий анализ с построением диаграммы рассеяния Бланда-Альтмана выявил выраженную корреляцию результатов МСКТ и инвазивной КАГ с тенденцией к переоценке степени значимости стеноза по данным МСКТ, о чем говорит отрицательное значение полученного коэффициента корреляции (рисунок 3).

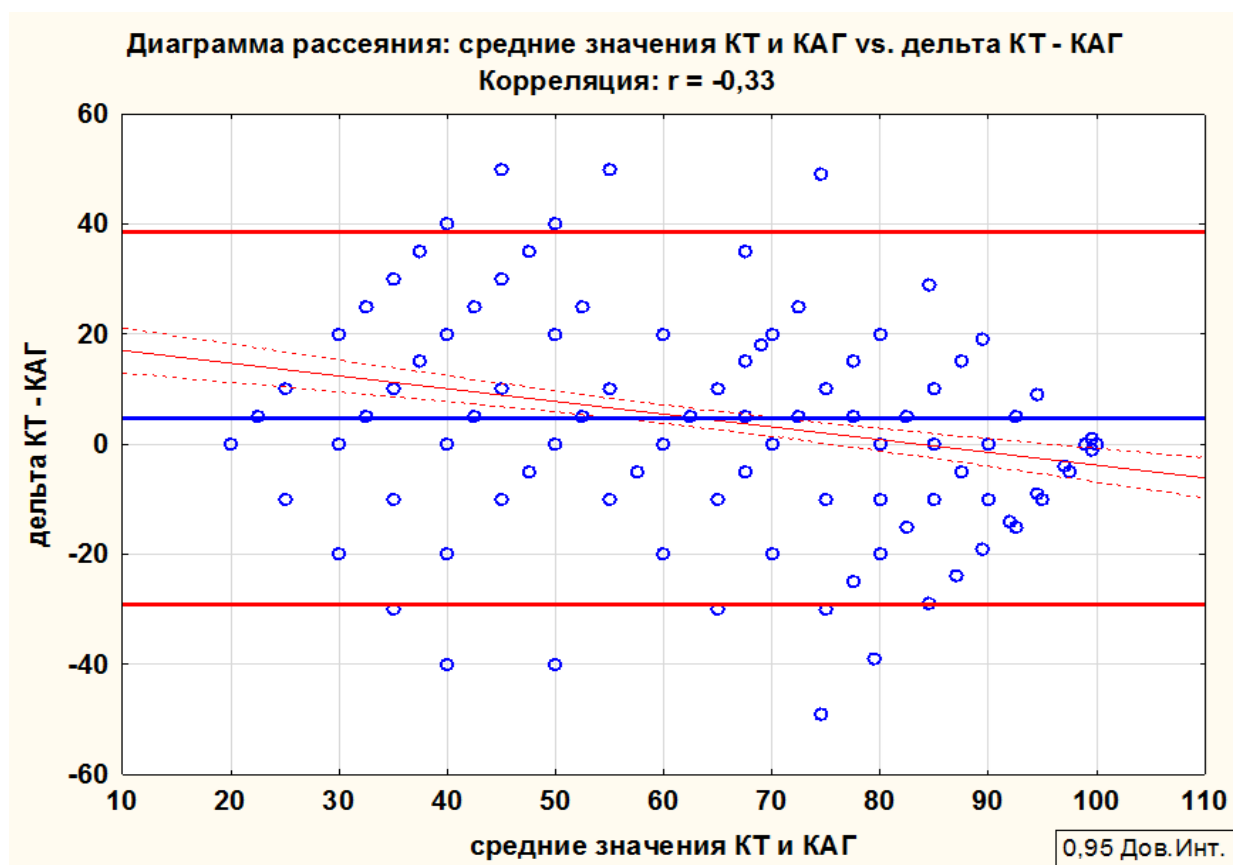


Рисунок 3. График корреляции степени стенозирования коронарных артерий по данным МСКТ и КАГ.

Особенности структуры атеросклеротических бляшек и КТ-признаки их нестабильности у больных с ОКС без подъема сегмента ST

Одной из основных задач нашей работы было исследование с помощью МСКТ структуры АСБ, признаков нестабильности, частоты их выявления и клинической значимости у больных с ОКС. К известным КТ-признакам нестабильности АСБ относятся низкая рентгеновская плотность, включения микрокальцинатов, «кольцевидное контрастирование», неровный контур и положительное ремоделирование сосуда в месте расположения бляшки.

У всех больных, включенных в исследование (n=70), по результатам МСКТ проводился анализ структуры АСБ во всех сегментах коронарных артерий со стенозами более 50%. Суммарно у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда было исследовано 214 сегментов, разделенных на 2 группы – с симптом-связанными АСБ (1 группа, n=70) и остальными (2 группа, n=144). Все АСБ в первой группе считались нестабильными.

На рисунке 4 показано распределение различных типов АСБ в обеих группах. Выявлено, что в 1 группе преобладали мягкие бляшки (60,0%) по сравнению с комбинированными (37,1%, p=0.007) и кальцинированными (2,9%, p=0,0001), в то время как во 2 группе приблизительно с одинаковой частотой определялись мягкие и комбинированные бляшки (43,1% и 41,0% соответственно, p=0,73), а кальцинированные встречались в 15,9% случаев, p=0,001. При сравнении обеих групп оказалось, что в 1 группе количество мягких бляшек достоверно выше, чем во 2-ой (60,0% и 43,1%, p= 0,02), а кальцинированных – ниже (2,9% и 15,9%, p=0,005).

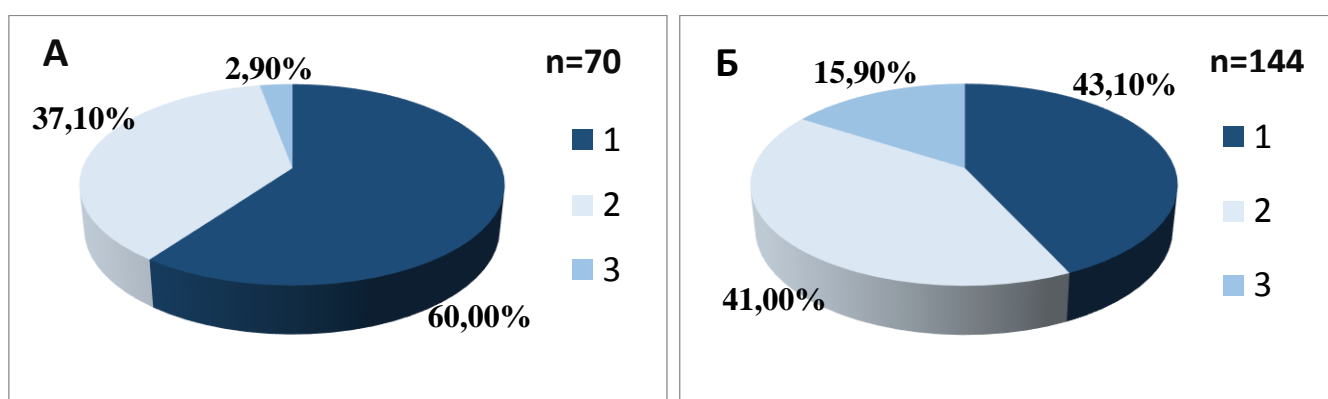


Рисунок 4. Распределение атеросклеротических бляшек в коронарном русле у больных с ОКС.

А – симптом-связанные и Б – симптом-несвязанные сегменты.

1 – мягкие бляшки, 2 – комбинированные и 3 – кальцинированные.

Наши результаты согласуются с данными Yang X. с соавт. и Kim S.Y. с соавт., показавшими, что в симптом-связанных поражениях у больных с ОКС преобладают

некальцинированные и комбинированные бляшки, при этом кальцинированные АСБ не встречались ни в одном случае.

Средние значения минимальной КТ-плотности, рассчитанной по медиане с учетом неправильного распределения, а также протяженности АСБ достоверно отличались в обеих группах [37(20;50) HU и 47(26;75,5) HU, $p=0.009$; 16.8 ± 13.4 мм и 13.2 ± 6.9 мм, $p=0.01$ соответственно]. Пограничные значения протяженности и минимальной КТ-плотности, позволяющие отличить нестабильную АСБ, были определены по ROC-кривым и составили, соответственно, 13,5 мм (площадь под кривой 0,59) и 40 HU (площадь под кривой 0,66). Полученные ROC-кривые представлены на рисунке 5.

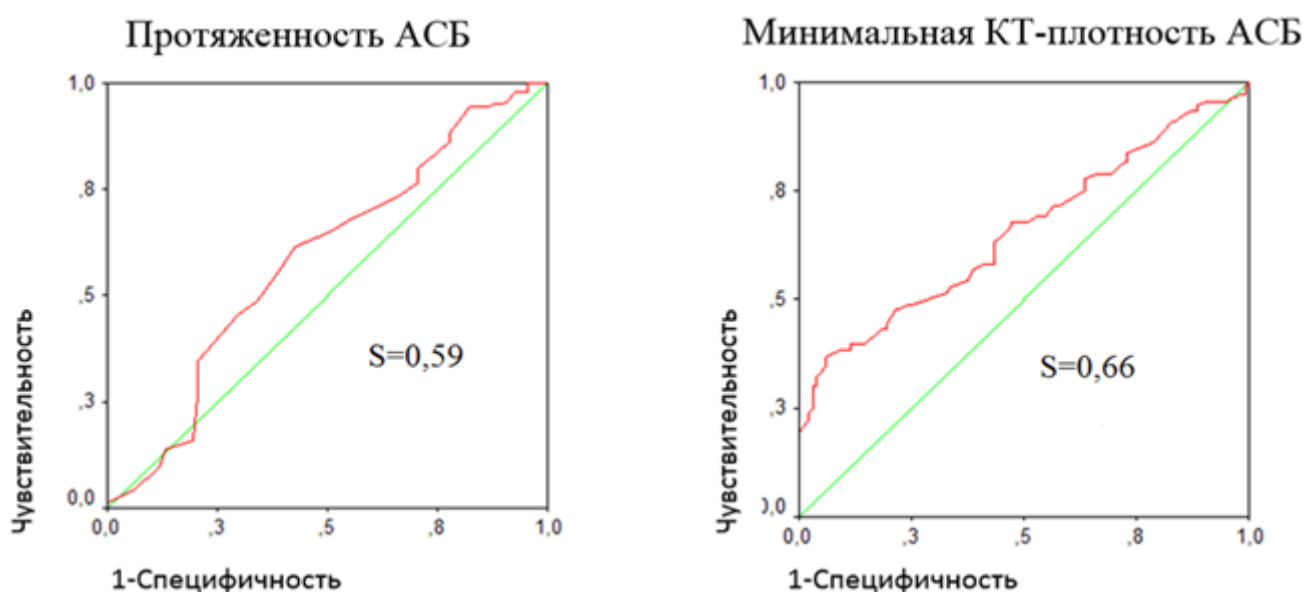


Рисунок 5. ROC-кривые для расчета пограничных значений протяженности АСБ и минимальной КТ-плотности.

Необходимо отметить, что в нашей работе впервые проводился расчет пограничного значения протяженности для диагностики нестабильных бляшек. А результаты ROC-анализа значений минимальной КТ-плотности для нестабильных бляшек сопоставимы с работой Kitagawa T. с соавт., в которой пороговое значение также оказалось равным 40 HU.

В 1 группе сегментов коронарных артерий по сравнению со 2-ой значимо выше оказалась частота встречаемости положительного ремоделирования (70.2% и 54.3%, $p=0.03$), неровного контура АСБ (91.7% и 68.7%, соответственно, $p=0.0002$) и протяженности АСБ $> 13,5$ мм (57,4% и 38,2%, $p=0,009$). Различие между группами по количеству бляшек с минимальной КТ-плотностью <40 HU приближалось к статистически значимому (55,1% и 41,0%, $p=0,053$), в то

время как по частоте встречаемости микрокальцинатов и «кольцевидного контрастирования» значимых межгрупповых различий не получено ($p=0.12$ и $p=0.27$ соответственно) [таблица 4].

Многофакторный анализ показал, что единственной комбинацией признаков, позволяющей получить достоверные различия между обеими группами оказалась мягкая бляшка с наличием плотности <40 HU и неровным контуром, которая встречалась в трети случаев в 1 группе и почти в два раза реже во 2-ой группе (31,7% и соответственно 17,9%, $p=0,04$). И хотя чувствительность полученной комбинации признаков оказалась низкой – 32%, ее специфичность, также как и ОПЦ достаточно высокими – 82% и 73% соответственно. Результаты сравнительного анализа частоты встречаемости всех признаков нестабильности АСБ и их комбинаций представлены в таблице 4.

Таблица 4. Данные сравнительного анализа всех КТ-признаков нестабильности АСБ и их комбинаций в симптом-связанных и остальных коронарных сегментах.

Группы сегментов коронарных артерий	1 группа n (%)	2 группа n (%)	P
Признаки «нестабильности» АСБ			
Неровный контур	55 (91,7)	92 (68,7)	0,0002
Протяженность > 13,5 мм	39 (57,4)	55 (38,2)	0,009
Положительное ремоделирование	47 (70,2)	76 (54,3)	0,03
Минимальная плотность <40 HU	38 (55,1)	59 (41,0)	0,05
Микрокальцинаты	26 (37,7)	39 (27,1)	0,12
«Кольцевидное контрастирование»	20 (28,6)	31 (21,7)	0,27
Мягкая бляшка с минимальной плотностью <40 HU и неровным контуром	19 (31,7)	24 (17,9)	0,04

Примечание: выделены признаки, по которым получены достоверные различия, $p < 0,05$.

АСБ – атеросклеротическая бляшка.

Чувствительность, специфичность, ППЦ и ОПЦ, а также относительный риск для каждого из анализируемых КТ-признаков нестабильности АСБ представлены в таблице 5. Видно, что наиболее чувствительным признаком нестабильного характера поражения оказался неровный контур (91,7%), а наиболее специфичными – «кольцевидное контрастирование» – 78,3% и наличие микрокальцинатов – 72,9%. ОПЦ практически всех перечисленных признаков была относительно высокой – 70% и более.

Таблица 5. Показатели чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предсказательной ценности, а также относительного риска для всех КТ-признаков нестабильности атеросклеротических бляшек.

Показатели	Чувствительность %	Специфичность %	ППЦ %	ОПЦ %	Относительный риск
Признаки нестабильности АСБ					
«Мягкий тип» бляшки	60,0	57,1	40,4	74,5	1,4
Минимальная плотность <40 HU	55,1	59,0	39,2	73,3	1,3
Микрокальцинаты	37,7	72,9	40,0	70,9	1,4
Неровный контур	91,7	31,3	37,4	89,4	1,3
Протяженность > 13,5 мм	57,3	61,8	41,5	75,4	1,5
Положительное ремоделирование	70,2	45,7	38,2	76,2	1,3
«Кольцевидное контрастирование»	28,6	78,3	39,2	69,1	1,3

Примечание: АСБ – атеросклеротическая бляшка, ОПЦ – отрицательная предсказательная ценность, ППЦ – положительная предсказательная ценность.

Проведенный в нашей работе анализ структуры бляшек в коронарном русле у больных с ОКС показал, что АСБ в симптом-связанных сегментах коронарных артерий отличаются от остальных более низкой минимальной плотностью, большей протяженностью, положительным ремоделированием и неровным контуром, что согласуется с большинством других исследований.

Дефекты контрастирования миокарда у больных с ОКС

Дефекты контрастирования исследовались у 43 больных с ОКС (22-х с нестабильной стенокардией и 21-го с инфарктом миокарда), поскольку из анализа исключались больные с постинфарктным кардиосклерозом (n=16) и постинфарктной стенокардией (n=11).

Зоны пониженной рентгеновской плотности в общей группе отмечались у 21 из 43 больных (48,8%). Среди пациентов с инфарктом миокарда дефект контрастирования определялся в большинстве случаев – у 18 пациентов из 21 (85,7%), в то время как среди больных с нестабильной стенокардией – только у 3 из 22 (13,6%), $p < 0,01$ при сравнении двух групп.

У больных с инфарктом миокарда область гипоконтрастирования по данным МСКТ интерпретировалась как визуализация очага некроза сердечной мышцы, что подтверждено в ряде сравнительных работ с магнитно-резонансной томографией и аутопсией [Zhang L.J. с соавт.,

Gerber В.Л. с соавт]. У пациентов с нестабильной стенокардией выявление зоны гипоконтрастирования могло указывать на наличие недиагностированного очагового повреждения или ишемии. Для исследования клинической значимости дефектов контрастирования этим больным, а также одной пациентке с инфарктом миокарда и двумя дефектами контрастирования, один из которых предположительно был связан с ишемией, МСКТ была выполнена повторно через год и более для оценки динамики. По результатам исследования в 3-х случаях отмечалась положительная динамика в виде исчезновения или уменьшения размеров дефекта, что вероятно свидетельствует о том, что он был следствием выраженной ишемии. Тогда как у оставшегося больного с нестабильной стенокардией дефект сохранялся в прежнем объеме. А более детальный анализ данных этого пациента показал, что во время болевого приступа у него отмечались переходящие элевации сегмента ST на ЭКГ, а по данным ЭхоКГ регистрировалась зона нарушения локальной сократимости той же локализации, что и дефект контрастирования. В данном случае высока вероятность недиагностированного очагового повреждения миокарда.

На рисунке 6 представлены МСКТ-изображения миокарда ЛЖ по короткой оси больного с нестабильной стенокардией и дефектом контрастирования, вероятно связанным с ишемией, до и после успешной реваскуляризации.

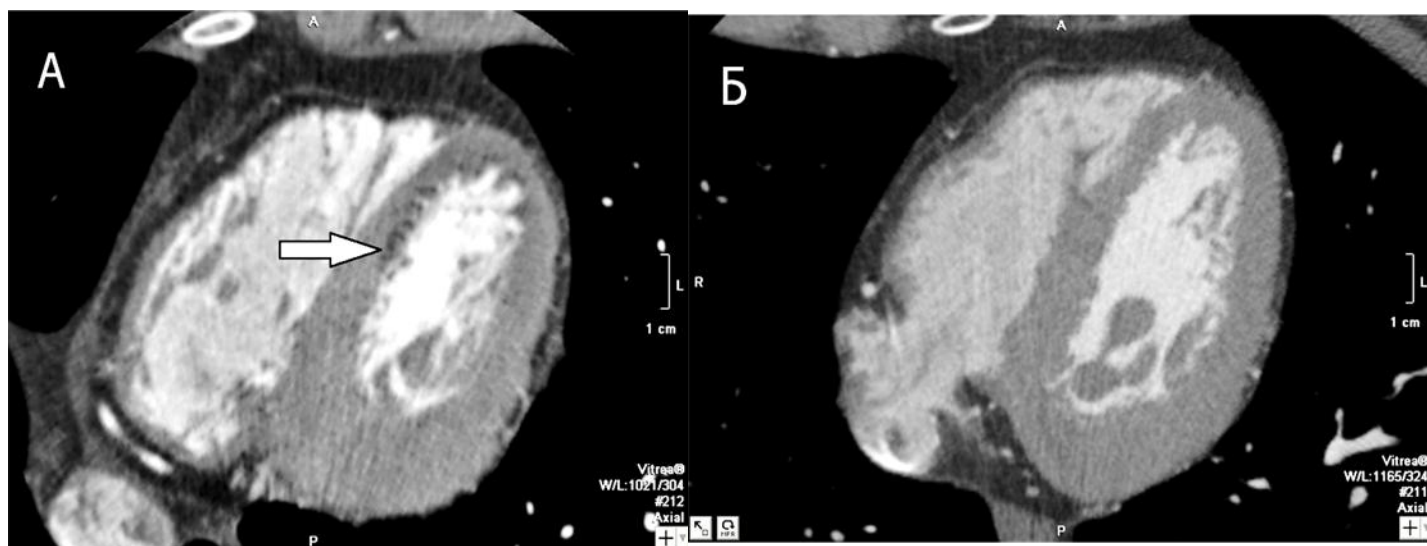


Рисунок 6. Дефект контрастирования миокарда по данным МСКТ с контрастированием у больного с нестабильной стенокардией.

А – изображения миокарда ЛЖ по короткой оси при первичном исследовании.

Б – при повторном.

Стрелкой обозначен дефект контрастирования миокарда.

Реалистичность описанных нами случаев возникновения дефектов контрастирования вследствие ишемии миокарда у больных с нестабильной стенокардией и их исчезновения после процедур реваскуляризации подтверждается литературными данными [Iwasaki K. с соавт.].

Локализация дефектов контрастирования по МСКТ во всех случаях совпадала с локализацией зоны кровоснабжения симптом-связанной артерии, что служило гарантом «истинности» дефекта, а также ишемических изменений по данным ЭКГ и нарушения локальной сократимости по данным ЭхоКГ.

Верификация инфаркта миокарда по данным МСКТ у больных с ОКС без подъема сегмента ST

В исследовании определялась предсказательная ценность МСКТ-данных в верификации инфаркта миокарда в той же группе больных, где проводилась оценка дефектов контрастирования миокарда (43 больных с ОКС). Для расчета индивидуальной значимости различных КТ-критериев проводился анализ достоверности различий степени стенозирования и структуры АСБ в симптом-связанных поражениях, частоты встречаемости дефектов контрастирования миокарда по данным МСКТ, а также зон нарушения локальной сократимости по данным ЭхоКГ между группами больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда. По результатам данного анализа группы больных достоверно отличались только по встречаемости дефектов контрастирования, зон нарушения локальной сократимости и их комбинации (таблица 6).

Таблица 6. Показатели чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предсказательной ценности для всех признаков, позволяющих выделить больных с ИМбпST по данным МСКТ и ЭхоКГ.

Признаки	Чувствительность %	Специфичность %	ППЦ %	ОПЦ %
Дефект контрастирования миокарда (МСКТ)	85,7	86,4	85,7	86,4
Зона нарушения локальной сократимости (ЭхоКГ)	57,1	81,8	75,0	66,7
Дефект контрастирования +зона нарушения локальной сократимости (МСКТ+ЭхоКГ)	52,4	95,5	91,6	65,6

Примечание: ОПЦ – отрицательная предсказательная ценность, ППЦ – положительная предсказательная ценность,

Примечательно, что исследования, выполненные с подобным дизайном, были направлены именно на изучение диагностической значимости выявления дефектов контрастирования миокарда и полученные в них результаты сопоставимы с нашими [Schepis T. с соавт. и Lessick J. с соавт.].

Исследование структуры АСБ при динамическом наблюдении по данным МСКТ

В нашем исследовании проанализирована динамика состояния 45 АСБ у 19 больных с перенесенным ОКС через $13,4 \pm 3,2$ месяцев после его развития, в том числе у 6 больных, у которых не выполнялась реваскуляризация симптом-связанного поражения.

При анализе динамики количественных КТ-показателей изменение считалось существенным, если степень стенозирования увеличивалась или уменьшалась на 10% и более [Paparadoulou S.L. с соавт.], средняя КТ-плотность – на 10 HU и более и протяженность – на 3 мм и более. Для качественных КТ-критериев, таких как неровный контур, включения микрокальцинатов, "кольцевидное контрастирование» и положительное ремоделирование (индекс ремоделирования $>1,1$) оценивалось только их наличие при первичном и повторном исследовании.

Анализ МСКТ-данных показал, что наиболее «динамичным» показателем оказалась средняя плотность АСБ, которая существенно изменилась у 35 бляшек (77,8%). При этом в большинстве случаев ($n=22$, 48,9% от общего количества АСБ) преобладало ее уменьшение на 10 HU и более (рисунок 7).

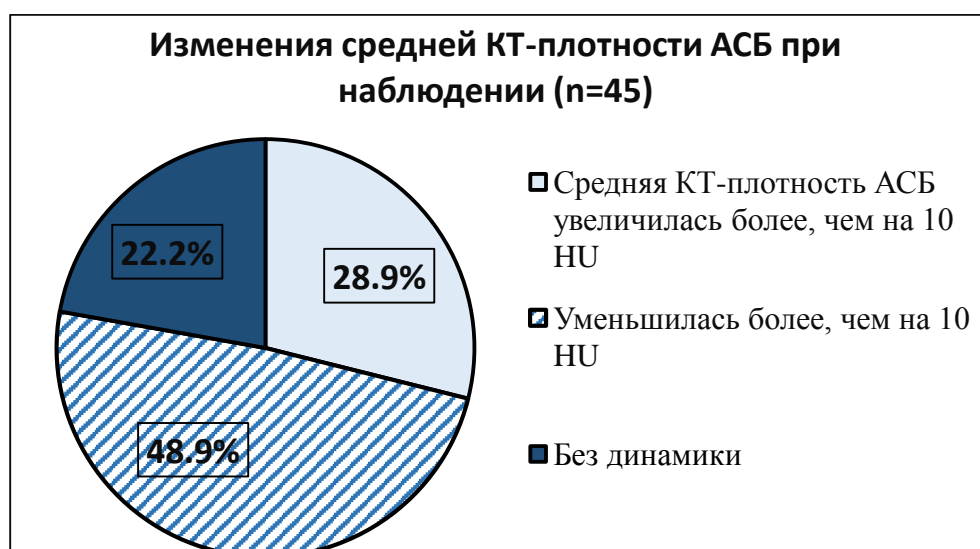


Рисунок 7. Варианты изменений средней КТ-плотности АСБ при наблюдении.

АСБ – атеросклеротические бляшки.

Следует заметить, что плотность бляшек является одним из наиболее важных КТ-параметров, поскольку по аналогии с эхогенностью по ВСУЗИ позволяет делать предположения о гистологической структуре АСБ. Так, достоверное уменьшение средней плотности ряда бляшек, полученное в нашем исследовании ($p=0,03$), вероятно, свидетельствует об увеличении размеров их липидного ядра.

Другие количественные критерии существенно изменялись заметно реже и статистически незначимо: степень стенозирования в 11 случаях (24,4%), а протяженность – только в 7 (15,5%).

Качественные КТ-критерии нестабильности АСБ, такие как положительное ремоделирование, включения микрокальцинатов, неровный контур и феномен «кольцевидного контрастирования» в анализируемой группе изменялись редко и статистически недостоверно. Их появление отмечалось только в 4 АСБ (8,9%), а исчезновение – в 6 (13,3%). При этом как показано на рисунке 8 их появление или исчезновение всегда сочеталось с динамикой других признаков нестабильности и было отражением основного процесса «стабилизации» или «дестабилизации» бляшки, в том числе и в большинстве тех случаев, когда отмечались разнонаправленные изменения структуры АСБ (60%).

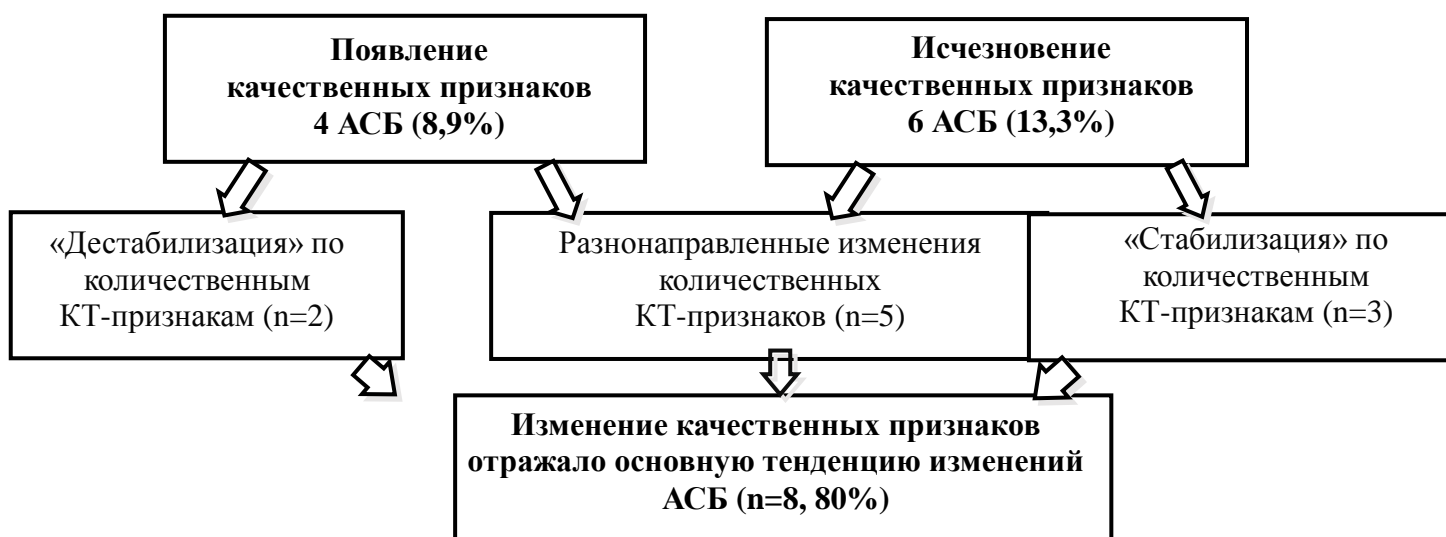


Рисунок 8. Изменения качественных КТ-признаков нестабильности при наблюдении.

Однако анализ этих критериев в динамике, за исключением, возможно, положительного ремоделирования, позволяет дать только ограниченную информацию об истинных морфологических изменениях структуры и/или размеров бляшки. Точнее, как уже было описано выше, их динамика позволяет оценить лишь тенденцию изменений АСБ (к «стабилизации» или «дестабилизации»).

Анализ КТ-характеристик бляшек, вызвавших развитие неблагоприятных кардиальных событий

Динамика клинического течения заболевания оценивалась у 68 больных. Средний период наблюдения составил $12,6 \pm 2,3$ месяца. За прошедший период наблюдения у 8 пациентов возникли неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы, из которых в 1 случае – внезапная смерть, в 4-х – нестабильная стенокардия, в 2-х – возобновление приступов стенокардии и еще в 1 – появление безболевого ишемии миокарда по данным стресс-теста. Всем больным, кроме умершего, проводилась повторная реваскуляризация миокарда.

Анализ исходных КТ-характеристик АСБ, ставших причиной развития неблагоприятных событий ($n=5$), показал, что большинство бляшек не стенозировали просвет сосуда более 70% (60% случаев), но имели по несколько КТ-признаков нестабильности (рисунок 9).

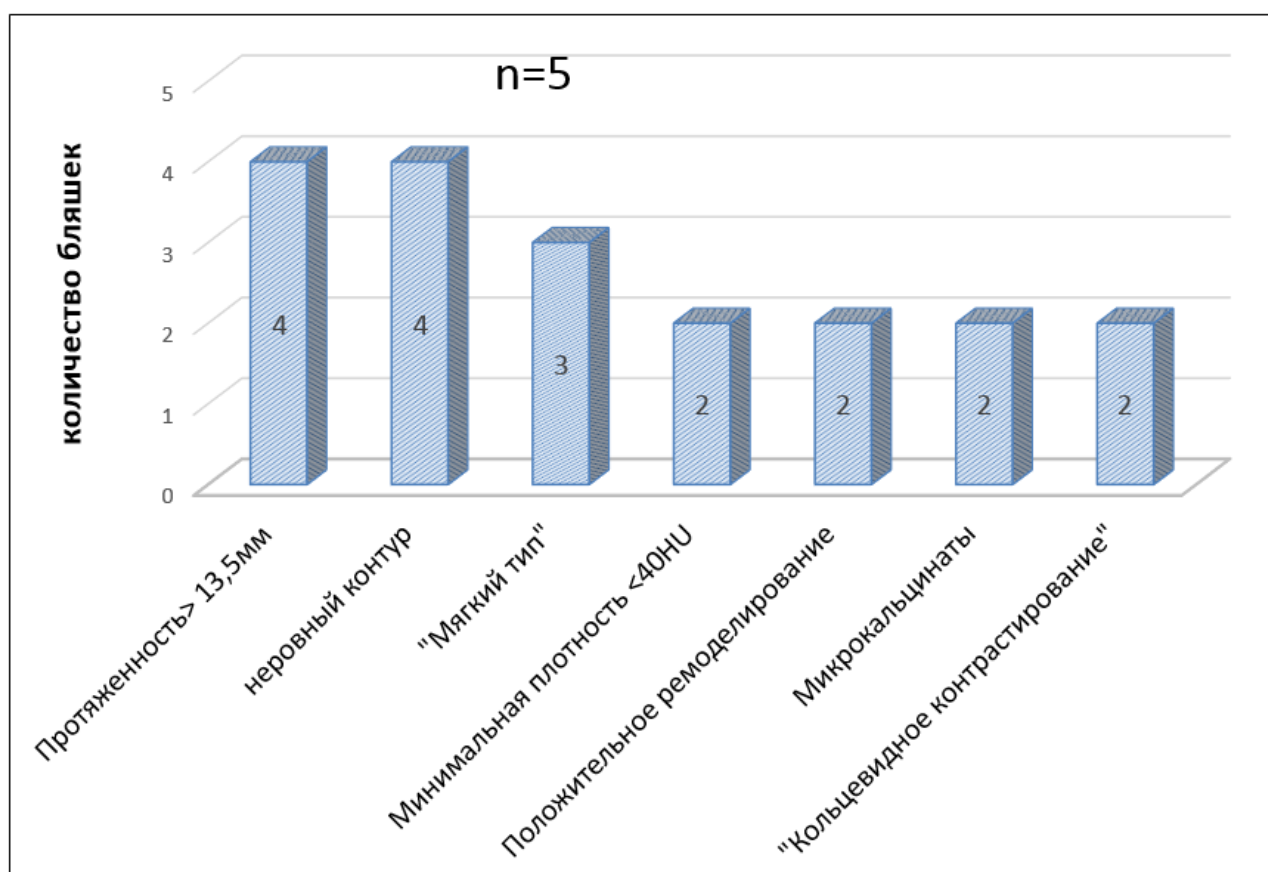


Рисунок 9. Данные о частоте встречаемости всех КТ-признаков нестабильности в бляшках, явившихся причиной развития неблагоприятных событий в течение периода наблюдения.

Данные нашей работы показали, что все те признаки, которые ранее были определены нами как наиболее значимые КТ-критерии нестабильности АСБ – протяженность >13,5 мм, неровный контур, мягкий тип, минимальная КТ-плотность <40 HU и положительное

ремоделирование, характеризующиеся наиболее высоким относительным риском (таблица 5), определялись в большинстве бляшек, ставших в последующем причиной развития неблагоприятных событий.

Выводы

1. МСКТ как метод выявления гемодинамически значимых стенозов (>50%) в коронарных артериях характеризуется высокой чувствительностью (92%), специфичностью (73%), ППЦ (80%) и ОПЦ (89%) по сравнению с «золотым стандартом» – инвазивной КАГ, при этом наиболее точно определяются стенозы в проксимальных сегментах коронарных артерий. МСКТ преимущественно «переоценивает» степень значимости стенозов, но демонстрирует выраженную корреляцию данных с результатами инвазивной КАГ ($r=0,79$, $p<0,01$).
2. У больных с ОКС без подъема сегмента ST АСБ в симптом-связанных сегментах коронарных артерий чаще всего являются мягкими и достоверно отличаются от остальных бляшек более низкой минимальной плотностью, большей протяженностью, а также чаще встречающимся положительным ремоделированием и неровным контуром. Дополнительными признаками, ассоциированными с нестабильностью бляшки, оказались минимальная плотность менее 40 HU и протяженность более 13,5 мм.
3. Наиболее чувствительным признаком нестабильного характера поражения является неровный контур (91,7%), а наиболее специфичными – «кольцевидное контрастирование» (78,3%) и наличие микрокальцинатов (72,9%). Комбинацией признаков, позволяющей с высокой специфичностью (82%) и ОПЦ (73%) отличить нестабильную АСБ, является мягкая бляшка с минимальной плотностью менее 40 HU и неровным контуром.
4. МСКТ на основании выявления дефектов контрастирования миокарда позволяет с высокой чувствительностью (85,7%), специфичностью (86,4%), ППЦ (85,7%) и ОПЦ (86,4%) диагностировать ИМбпST, превосходя по этим показателям стандартную ЭхоКГ. Метод также может выявлять и дефекты контрастирования, связанные с ишемией, при этом после восстановления коронарного кровотока наблюдается их исчезновение или уменьшение размеров. Локализация нарушения локальной сократимости по ЭхоКГ и ишемических изменений по данным ЭКГ во всех случаях совпадали с зоной гипоконтрастирования по результатам МСКТ.
5. Средняя КТ-плотность является наиболее «динамичным показателем», который существенно изменялся в 77,8% АСБ в течение 1 года и более. При этом в большинстве случаев, что составляло 48,9% всех АСБ, наблюдалось ее достоверное уменьшение ($p=0,03$). Другие количественные характеристики изменялись реже: степень стенозирования – в 24,4% случаев, а протяженность АСБ – только в 15,5%. Появление или исчезновение качественных КТ-признаков

нестабильности всегда сочетается с изменением количественных характеристик бляшки и отражает основную тенденцию ее изменений («стабилизацию» или «дестабилизацию»).

6. Большинство бляшек, вызвавших развитие неблагоприятных кардиальных событий у больных с ОКС в течение $12,6 \pm 2,3$ месяцев наблюдения, исходно в 60% случаев не стенозировали просвет сосуда более чем на 70%, но имели более 3-х признаков нестабильности, наиболее часто из которых встречались: протяжённость $>13,5$ мм, неровный контур и «мягкий тип» бляшки, реже – минимальная плотность <40 HU, включения микрокальцинатов, положительное ремоделирование и «кольцевидное контрастирование».

Практические рекомендации

1. Больным, которым с целью подтверждения ОКС или диагностики инфаркта миокарда проводится МСКТ коронарных артерий, рекомендуется комплексный анализ степени стенозирования коронарного русла, структуры АСБ, включая признаки нестабильности, а также дефектов контрастирования миокарда. Применение данного алгоритма позволяет значительно повысить диагностическую ценность метода в верификации ОКС и инфаркта миокарда по сравнению со стандартной МСКТ-ангиографией, предусматривающей изолированную оценку степени стенозирования коронарного русла.

2. МСКТ рекомендуется для неинвазивной оценки структуры, размеров и признаков нестабильности АСБ.

3. МСКТ рекомендуется для неинвазивного наблюдения за состоянием АСБ, выявлением признаков их «дестабилизации» или «стабилизации», в том числе на фоне приема липидснижающей терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Веселова Т.Н., Меркулова И.Н., Барышева Н.А., Терновой С.К., Шария М.А., Руда М.Я. Сравнение особенностей атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у больных острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Кардиология, 2013.-N 12.-С.14-20.

2. Барышева Н.А., Меркулова И.Н., Шария М.А., Веселова Т.Н. Возможности МСКТ в оценке атеросклероза коронарных артерий. Кардиология, 2015.-N 4.-С.101-110.

3. Барышева Н.А., Меркулова И.Н., Шабанова М.С., Гаман С.А., Веселова Т.Н., Сухинина Т.С., Миронов В.М., Шария М.А. Оценка состояния атеросклеротических бляшек у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Кардиология, 2015.-N 8.- С.5-11.

4. Барышева Н.А., Меркулова И.Н., Шабанова М.С., Шария М.А., Гаман С.А., Сухинина Т.С., Веселова Т.Н., Руда М.Я. Структурные изменения атеросклеротических бляшек по данным

мультиспиральной компьютерной томографии при динамическом наблюдении. Атеросклероз и Дислипидемии, 2015- N4.

5. Гаман С.А., Шабанова М.С., Барышева Н.А., Миронов В.М. Образование левого предсердия у больного с острым коронарным синдромом. Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики 2014.-Том 4.-N4.-С.67-71.

6. Шария М.А., Гаман С.А., Шабанова М.С., Барышева Н.А., Меркулова И.Н. «Мультиспиральная компьютерная томография в оценке морфологии атеросклеротических бляшек коронарных артерий у больных с ОКС без подъема сегмента ST». Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики 2014-Том 3.-N 2. Приложение.

7. Barysheva N.A., Merkulova I.N., Shabanova M.S., Gaman S.A., Veselova T.N., Shariya M.A. Prevalence of myocardial perfusion defect in patients without persistent segment ST elevation by multidetector spiral computed tomography. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care* 2014; 3: 188.

8. S. Gaman, N. Barysheva, M. Shabanova, I. Merkulova, M. Shariya. Assessment of coronary plaque by coronary CT angiography in patients with acute coronary syndrome non-ST segment elevation. In the abstract database of European Congress of Radiology – 2014. DOI: 10.1594/ecr2014/B-0019.

9. M. Shariya, S. Gaman, M. Shabanova, N. Barysheva, I. Merkulova. Multislice computed tomography in the morphological evaluation of atherosclerotic plaques in the coronary arteries of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. In the abstract database of the ESCR Annual Scientific Meeting 2014. DOI:10.3205/ESCR.2014.166.

10. Barysheva N.A., Merkulova I.N., Shabanova M.S., Gaman S.A., Veselova T.N., Shariya M.A. Comparison of culprit and non-culprit lesions in patients with acute coronary syndrome by multidetector computed tomography. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care* 2014; 3: 189.

11. Barysheva N.A., Merkulova I.N., Shabanova M.S., Gaman S.A., Veselova T.N., Shariya M.A. Quantitative assessment of coronary plaques in patients with acute coronary syndrome without persistent segment ST elevation by multidetector computed tomography. *European Heart Journal Cardiovasc Imaging*. 2015 May;16 Suppl 1:i35-i37.

12. Barysheva N.A., Merkulova I.N., Shabanova M.S., Gaman S.A., Sukhinina T.S., Veselova T.N., Shariya M.A. Characterization of coronary plaques in patients with acute coronary syndrome by multidetector computed tomography. *European Heart Journal* 2015; Volume 36.