

На правах рукописи

ДАРЕНСКИЙ ДМИТРИЙ ИВАНОВИЧ

Оценка функциональной значимости пограничных коронарных стенозов у больных хронической ишемической болезнью сердца с помощью методов моментального резерва кровотока и фракционного резерва кровотока в сравнении с неинвазивными методами выявления ишемии миокарда

14.01.05 – Кардиология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2017 г.

Работа выполнена в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор **Жарова Екатерина Александровна**

Доктор медицинских наук **Матчин Юрий Георгиевич**

Официальные оппоненты:

Сидоренко Борис Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента Российской Федерации.

Синицын Валентин Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра лучевой диагностики ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России.

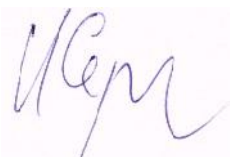
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2017 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 на базе ФГБУ «РКНПК» Минздрава России (адрес: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а).

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук



Сергиенко Игорь Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Основной причиной ишемической болезни сердца (ИБС) является атеросклеротическое поражение коронарных артерий. «Золотым» стандартом в выявлении стенозирующего поражения коронарного русла остается рентгенконтрастная коронароангиография (КАГ) [Montalescot G. et al., 2013]. Однако, на основании результатов КАГ возможно судить лишь об особенностях анатомии и состоянии просвета коронарных артерий [Brueren B.R. et al., 2002; Christou M.A. et al., 2007; Folland E.D. et al., 1994]. По этой причине между ангиографической и функциональной значимостью стенозов возможны расхождения. Наибольшее число расхождений отмечается при определении функциональной значимости стенозов коронарных артерий пограничной степени тяжести (от 50% до 70%) [Topol E.J., Nissen S.E., 1995].

В настоящее время метод определения фракционного резерва кровотока (ФРК) является основным из инвазивных методов оценки функциональной значимости коронарных стенозов. Измерение ФРК основано на определении давления в артерии дистальнее стеноза на фоне максимальной искусственной гиперемии, достигаемой с помощью парентерального введения вазодилататоров (аденозина, папаверина, нитропрусида натрия и др.) [Pijls N.H. et al., 1996]. Результаты исследований FAME I и DEFER доказали, что планирование чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с учетом значения ФРК приводит к снижению числа сердечно-сосудистых событий [Pijls N.H. et al., 2007; Pijls N.H. et al., 2010]. Однако, использование метода определения ФРК имеет ограничения, основное из которых связано с необходимостью парентерального введения вазодилататора. Использование вазодилататора сопряжено с риском возникновения осложнений, самым значимым из которых является развитие желудочковых нарушений ритма сердца [De Bruyne V. et al., 2001; Van der Voort R.H. et al., 1996]. Кроме того, сама методика определения ФРК не обладает абсолютной точностью. В одном из первых исследований, которое было посвящено оценке диагностической ценности методики ФРК в сравнении с неинвазивными методами верификации ишемии миокарда, ее чувствительность

оказалась равной 88%, специфичность – 100%, а диагностическая точность - 93% [Pijls N.H. et al., 1996].

Несколько лет назад для клинической практики был предложен новый инвазивный метод оценки функциональной значимости коронарных стенозов – метод определения моментального резерва кровотока (МРК) (instantaneous wave-free ratio), являющийся модификацией традиционного измерения ФРК. При расчете значения индекса МРК не требуется создание искусственной гиперемии, а давление оценивается в период диастолы, именуемый «безволновым». На протяжении данного периода периферическое микрососудистое сопротивление естественным образом имеет минимальные и стабильные значения [Sen S. et al., 2012]. Исследования, посвященные оценке точности метода МРК, построены на сравнении с другими инвазивными методиками, главным образом, с методом определения ФРК, а их результаты противоречивы [Berry C. et al., 2013; Escaned J. et al., 2015; Petraco R. et al. 2012; Sen S. et al., 2012]. Сравнение новой методики с неинвазивными методами верификации ишемии миокарда не проводилось.

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы №69 «Изучение безопасности, клинической и медико-экономической эффективности эндоваскулярного лечения коронарных артерий больных с хронической ИБС при однодневной и краткосрочной госпитализации», № государственной регистрации 115061870020.

Цель исследования: определение диагностической ценности метода моментального резерва кровотока при оценке функциональной значимости «пограничных» стенозов коронарных артерий (степень сужения 50-70%) в сравнении с методом фракционного резерва кровотока и традиционными неинвазивными методами верификации ишемии миокарда у больных хронической формой ИБС.

Задачи исследования:

1. Определить значения индексов моментального резерва кровотока и фракционного резерва кровотока у больных с выявленными при КАГ

«пограничными» стенозами коронарных артерий. Оценить воспроизводимость метода измерения моментального резерва кровотока.

2. Определить чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов, а также диагностическую точность метода измерения моментального резерва кровотока при оценке функциональной значимости «пограничных» стенозов коронарных артерий в сравнении с методом измерения фракционного резерва кровотока.

3. Определить чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов, а также диагностическую точность метода измерения моментального резерва кровотока при оценке функциональной значимости «пограничных» стенозов коронарных артерий с использованием неинвазивных методов верификации ишемии миокарда (комбинация стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОЭКТ) миокарда) в качестве референтных.

4. Провести сравнение диагностической ценности методов измерения моментального резерва кровотока и фракционного резерва кровотока у больных с выявленными при КАГ «пограничными» стенозами коронарных артерий с использованием неинвазивных методов верификации ишемии миокарда (комбинация стресс-ЭхоКГ с ОЭКТ миокарда) в качестве референтных.

5. Провести сравнение безопасности использования методов измерения моментального резерва кровотока и фракционного резерва кровотока, а также времени, необходимого на измерение моментального резерва кровотока и фракционного резерва кровотока.

Научная новизна. В настоящей работе впервые проведено сравнение диагностической ценности методов измерения МРК и ФРК с неинвазивными методами верификации ишемии миокарда (стресс-ЭхоКГ в сочетании с ОЭКТ миокарда) при определении функциональной значимости стенозов коронарных артерий пограничной степени тяжести у больных хронической формой ИБС. Определены пороговые значения метода измерения МРК при оценке степени

тяжести «пограничных» стенозов коронарных артерий с использованием неинвазивных методов верификации ишемии миокарда в качестве референтных. Впервые в отечественной практике произведена оценка воспроизводимости метода измерения МРК. Сравнение частоты осложнений и необходимого на исследование времени при использовании методов определения МРК и ФРК в отечественной литературе до этого также не проводилось.

Практическая значимость. Использование метода определения МРК позволяет непосредственно в рентгеноперационной оценивать функциональную значимость стенозов коронарных артерий без введения вазодилататоров. Это позволяет снизить риск осложнений, связанных с введением вазодилататоров, а также уменьшить стоимость и время проведения исследования. Внедрение в клиническую практику метода определения МРК способно повысить безопасность и оптимизировать использование инвазивных методов физиологической оценки коронарного кровотока при планировании ЧКВ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Метод определения моментального резерва кровотока имеет высокую диагностическую ценность при оценке функциональной значимости коронарных стенозов пограничной степени тяжести у больных хронической ИБС при сравнении с методом определения фракционного резерва кровотока и неинвазивными методами выявления ишемии миокарда.

2. Определение моментального резерва кровотока является более безопасным, чем определение фракционного резерва кровотока с использованием папаверина в качестве вазодилататора у больных хронической ИБС.

Личный вклад автора в получение результатов исследования. Автор проводил подбор и анализ литературы по теме исследования, курировал пациентов, принимал непосредственное участие в проведении нагрузочных тестов и определении значений моментального и фракционного резервов кровотока, а также в их оценке. Автор проводил количественное измерение степени тяжести стенозов коронарных артерий по данным рентгенконтрастной

КАГ, составлял общую базу данных, принимал участие в статистической обработке полученных результатов. Автор лично написал все разделы диссертации, подготовил печатные работы и устные сообщения.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные результаты исследования внедрены в практику лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Внедрение осуществлялось в форме разработки алгоритма «гибридного» протокола определения моментального резерва кровотока и фракционного резерва кровотока при оценке функциональной значимости стенозов коронарных артерий пограничной степени тяжести.

Апробация диссертации. Основные положения и результаты диссертации представлены и обсуждены на международных и российских конференциях: IV конференция специалистов рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения (Москва, 2014), Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция «70 лет борьбы за жизнь» (Москва, 2015), Ежегодная Научная Сессия и Выставка Американской коллегии кардиологов (Чикаго, 2016).

Апробация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России 05 мая 2016 года (протокол №31). Диссертация рекомендована к защите.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формулам специальностей 14.01.05 – «кардиология» и 14.01.13 – «лучевая диагностика, лучевая терапия», охватывающим проблемы обследования больных хронической ишемической болезнью сердца. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, конкретно – пунктам 3, 6, 13 паспорта специальности «кардиология» и пункту 1 паспорта специальности «лучевая диагностика, лучевая терапия».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 печатных научных работ, из них 5 в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 136 страницах, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 151 источник, в т.ч. 17 отечественных и 134 иностранных. Диссертация иллюстрирована 7 таблицами, 24 рисунками, 3 клиническими примерами.

База проведения исследования. Отдел хронической ишемической болезни сердца и лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных и методы исследования. В исследование включено 50 пациентов со стабильной стенокардией напряжения или с подозрением на ИБС, у которых при проведении КАГ были выявлены «пограничные» стенозы коронарных артерий (степень сужения 50-70%). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Критерии невключения в исследование: 1) острый коронарный синдром; 2) Q-инфаркт миокарда в бассейне симптом-связанной коронарной артерии в анамнезе; 3) стеноз ствола левой коронарной артерии >50%; 4) окклюзия симптом-связанной коронарной артерии; 5) состояние после операции коронарного шунтирования; 6) неконтролируемая артериальная гипертензия; 7) нарушения ритма сердца: частая желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия (ЖТ), постоянная форма фибрилляции или трепетания предсердий, синусовая тахикардия или брадикардия; 8) противопоказания для введения папаверина: а) атриовентрикулярная блокада, б) глаукома, в) тяжелая печеночная недостаточность, г) удлинение интервала QT; д) описанная ранее

повышенная чувствительность к папаверину; 9) хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA; 10) противопоказания для проведения нагрузочного теста.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных (n=50)

Характеристика	
Демографические характеристики:	
Мужчины	33 (66%)
Женщины	17 (34%)
Средний возраст пациентов (лет)	57,5±7,8
Клинические проявления и анамнез заболевания:	
Типичные ангинозные боли в грудной клетке	15 (30%)
Одышка при нагрузках как возможный эквивалент стенокардии	32 (64%)
Постинфарктный кардиосклероз	20 (40%)
ЧКВ в прошлом	28 (56%)
Фракция выброса левого желудочка (%)	54,4±6,1
Факторы риска ИБС:	
Артериальная гипертензия	46 (92%)
Гиперлипидемия	33 (66%)
Отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям	19 (38%)
Сахарный диабет 2 типа	7 (14%)
Курение	27 (54%)
Ожирение	11 (22%)

Методы исследования

Всем больным проводилось стандартное клинико-инструментальное обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование пациента, общий клинический и биохимические анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, рентгенографию органов

грудной клетки, ультразвуковое дуплексное сканирование лучевых артерий и артерий подвздошно-бедренного сегмента.

Стресс-ЭхоКГ на тредмиле. Подготовка к нагрузочному тесту включала отмену плановой антиангинальной медикаментозной терапии (нитраты, бета-блокаторы и др.) за 2 дня до запланированной даты нагрузочного теста. Пробы с дозированной физической нагрузкой проводились по стандартному протоколу BRUCE на тредмиле Welch Allen с модулем рабочей станции «Cardio Perfect» (США). Нагрузочный тест завершался по общепринятым критериям: по достижении максимальной частоты сердечных сокращений, при выраженной усталости пациента, при появлении признаков стресс-индуцированной ишемии миокарда (симптом-лимитированный тест) или других рекомендованных критериев прекращения нагрузочного теста [Fletcher G.F. et al., 2013]. ЭКГ критериями положительного результата считалось появление горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента $ST \geq 1,0$ мм и/или подъема сегмента $ST > 1,0$ мм на расстоянии 60-80 мс от точки J (в отведениях без патологического зубца Q). В случае косовосходящей депрессии сегмента ST за «положительный» критерий принималось снижение сегмента $ST \geq 2,0$ мм.

Для регистрации эхографического изображения использовалась ультразвуковая система экспертного уровня iE33 (Philips Ultrasound, Bothell WA, США). Регистрация эхограмм проводилась в покое до начала теста и в течение первой минуты после остановки тредмила. Запись эхокардиографических изображений осуществлялась в 2D-режиме в 5 стандартных позициях: в парастернальной позиции по длинной оси, в парастернальной позиции по короткой оси на уровне папиллярных мышц и в трех апикальных (четырёхкамерной, двухкамерной и позиции по длинной оси сердца). Анализ локальной сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) проводился с использованием 17-сегментной модели ЛЖ. Проба считалась положительной в случае появления преходящих нарушений сократительной функции миокарда (гипо/акинеза) не менее чем в 2 рядом расположенных сегментах ЛЖ. В остальных случаях проба расценивалась как отрицательная.

ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ в покое и при нагрузке. Исследования выполнялись на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе, совмещенном с компьютерным томографом Philips BrightView ХСТ (Голландия). При проведении исследования использовался двухдневный протокол. Общая активность введенного радиофармакологического препарата (^{99m}Tc -МИБИ «Технетрил») при двухдневном протоколе исследования составляла 740 МБк (370+370 МБк), а эффективная доза излучения - 6,3 мЗв. Анализ полученных данных проводился количественным методом на системах с использованием PACS Philips JetStream AutoSPECT, QPS/QGSAutoQUANT (Cedars-SinaiMedicalCenter, LosAngeles, CA, USA). При локализации зоны нарушения перфузии ЛЖ использовалась стандартная 17-сегментная схема. На конечном этапе исследования производилась оценка интегральных показателей тяжести поражения миокарда: SRS (англ.: summed rest score) и SSS (англ.: summed stress score). SDS (англ.: summed difference score), являющийся интегральным показателем преходящей ишемии миокарда, вычислялся как разность между SSS и SRS. Данные показатели рассчитывались автоматически. Референсные значения для SSS и SDS определены согласно рекомендациям разработчиков данного пакета программ: SSS 0-3 и SDS - 0-1 - нет ишемии; SSS 4-8 и SDS 2-4 - начальная ишемия; SSS 9-13 и SDS 5-8 - умеренная ишемия; SSS >13 и SDS >8 - выраженная ишемия. Результат ОЭКТ миокарда трактовался как положительный при значении $\text{SDS} \geq 5$ [Сергиенко В.Б. и др., 2015; Nachamovitch R. et al., 2004].

С целью повышения чувствительности и специфичности неинвазивной диагностики ишемии миокарда были приняты специальные условия исследования: результат неинвазивного стресс-теста считался положительным при условии получения положительного результата хотя бы одного из методов (стресс-ЭхоКГ или ОЭКТ миокарда) и отрицательным, когда оба неинвазивных метода давали отрицательный результат. Таким образом, на основании результатов неинвазивных методов верификации ишемии миокарда был

сформирован условный стандарт оценки функциональной значимости стенозов коронарных артерий.

Коронароангиография. Исследования проводились на аппарате AlluraXper FD-10 (Philips, Голландия) по методике Judkins радиальным доступом с использованием катетеров диаметром 6F. КАГ левой коронарной артерии выполнялась минимум в четырех стандартных проекциях, правой коронарной артерии – в двух проекциях. При необходимости проводилась съемка в дополнительных проекциях. В качестве контрастного вещества использовался неионный препарат йопромид («Ультравист370», Bayer Schering Pharma AG, Германия). Количественная оценка степени стеноза проводилась на рабочей станции «Xcelera» (Philips, Голландия), для калибровки использовался кончик направляющего катетера 6F.

Определение моментального и фракционного резерва кровотока. Для измерения давления использовались ФРК-проводники PrimeWire 0.014 дюйма (Volcano Therapeutics, Inc., США). Расчет значений МРК и ФРК производился на установке Volcano S5i (Volcano Corporation, США).

Определение значения МРК производилось трехкратно с интервалом в 1 минуту. Для последующего анализа выбиралось среднее арифметическое из 3 полученных значений МРК. Далее производилось определение значения ФРК по стандартному протоколу с внутрикоронарным введением раствора папаверина в течение 5 секунд из расчета 12 мг папаверина в правую коронарную артерию или 20 мг в левую коронарную артерию с предварительным разведением до 10 мл 0,9% раствором хлорида натрия. За конечный результат принималось минимальное зарегистрированное значение индекса ФРК. После завершения измерения датчик ФРК-проводника позиционировался проксимальнее стеноза для документирования нормального значения ФРК и далее дистальнее кончика направляющего катетера (для контрольной проверки «нормализации» обеих кривых давления и исключения их «декалибровки»).

Алгоритм обследования пациентов



Статистическая обработка результатов

Результаты исследования представлены в виде средних значений со стандартным отклонением (при нормальном (гауссовском) распределении) или медианы с двадцать пятыми и семьдесят пятыми перцентилями (при других видах распределения). Воспроизводимость метода оценивалась с помощью метода Бленда-Альтмана (Bland-Altman). Корреляция между значениями МРК и ФРК определялась с помощью критерия Спирмена (Spearman's correlation coefficient). Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов, а также диагностическая точность и оптимальные пороговые значения методов МРК и ФРК определялись с помощью построения характеристических кривых (Receiver Operating Characteristic curves – ROC-кривых). Оптимальное пороговое значение МРК и ФРК определялось методом Юдена (Youden's index) как значение с наилучшим соотношением чувствительности и специфичности. Сравнение частоты

осложнений методов МРК и ФРК проводилось методом двустороннего точного критерия Фишера (Fisher's exact test with two-tailed p-value). Значение $p < 0,05$ считали значимым.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты неинвазивных методов верификации ишемии миокарда.

Проба с дозированной физической нагрузкой была проведена у всех больных. Во всех случаях пробы доведены до диагностических критериев. Суррогатный результат неинвазивных методов верификации ишемии миокарда оказался положительным у 14 (28%) больных, отрицательным – у 36 (72%) больных.

Результаты определения значений моментального резерва кровотока и фракционного резерва кровотока. Определение значений МРК и ФРК проводилось у всех 50 больных. Всего исследованы 74 пограничных стеноза по данным КАГ (1,48 стеноза/больного). Ангиографические характеристики коронарных стенозов представлены в таблице 2.

Диапазон значений МРК составил от 0,68 до 1, медиана значений МРК – 0,95 [0,9; 0,99]. Значение ФРК определено в 64 из 74 (86,5%) исследуемых коронарных стенозах, включенных в анализ. Диапазон значений ФРК составил от 0,63 до 1, медиана значений – 0,83 [0,78; 0,92].

В 10 (13,5%) случаях процедура определения ФРК не была завершена по разным причинам. Из них в 4 (5,4%) случаях в связи с развитием полиморфной ЖТ в ответ на интракоронарное введение папаверина. Еще в 6 (8,1%) случаях было решено воздержаться от измерения ФРК по причине артериальной гипотензии.

Таблица 2

Ангиографическая характеристика стенозов (n=74)

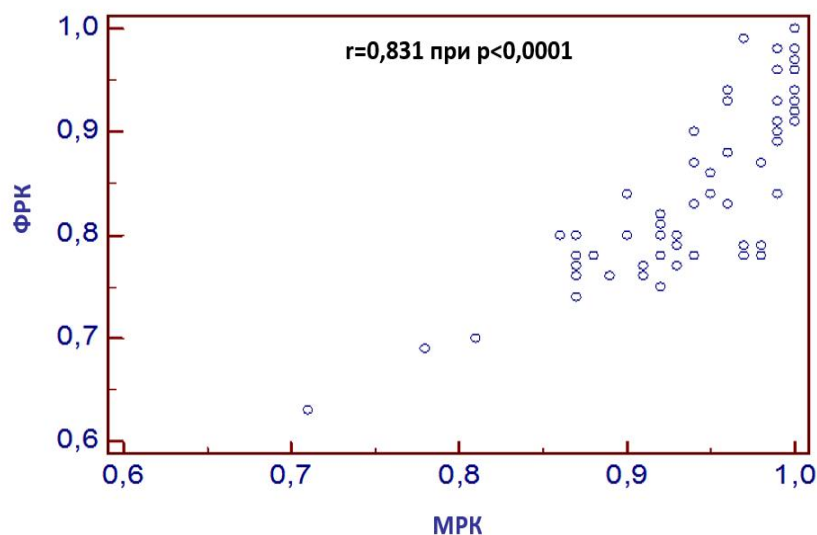
Показатель	
Общее количество больных	50
Количество исследуемых стенозов	74
Медиана значений степени стеноза по диаметру (%)	60 [54; 66]
Медиана значений протяженности стеноза (мм)	10,2 [8,2; 12,2]
Количество пораженных сосудов	
Однососудистое поражение	33 (66%)
2-х и 3-х сосудистое поражение	17 (34%)
Локализация коронарного стеноза	
Передняя нисходящая артерия:	40 (54%)
Проксимальный сегмент	26 (35%)
Средний сегмент	14 (19%)
Огибающая артерия:	16 (22%)
Проксимальный сегмент	8 (11%)
Средний сегмент	8 (11%)
Правая коронарная артерия:	18 (24%)
Проксимальный сегмент	6 (8%)
Средний сегмент	12 (16%)
Особенности коронарных стенозов	
Протяженные	21 (28%)
Тандемные	14 (19%)
Бифуркационные	6 (8%)

Оценка воспроизводимости метода определения моментального резерва кровотока. Воспроизводимость метода МРК оценена методом Бленда-Альтмана путем последовательного попарного анализа разности трех значений МРК (МРК1, МРК2 и МРК3), полученных с интервалом в 1 минуту при оценке каждого коронарного стеноза. При сравнении значений МРК1 и МРК2 стандартная ошибка различия результатов составляет 1,24% от среднего значения параметра, при сравнении МРК1 и МРК3 - 1,4%, а при сравнении МРК2

и МРКЗ - 0,67%. По полученным результатам данный метод продемонстрировал высокую воспроизводимость: значение стандартной ошибки при измерении МРК <1,5%.

Сопоставление результатов определения моментального резерва кровотока и фракционного резерва кровотока. Между полученными значениями МРК и ФРК была определена корреляционная зависимость. Коэффициент корреляции Спирмена оказался равным 0,831 при $p < 0,0001$ (рис. 1), что указывает на сильную и прямую корреляционную зависимость между значениями МРК и ФРК.

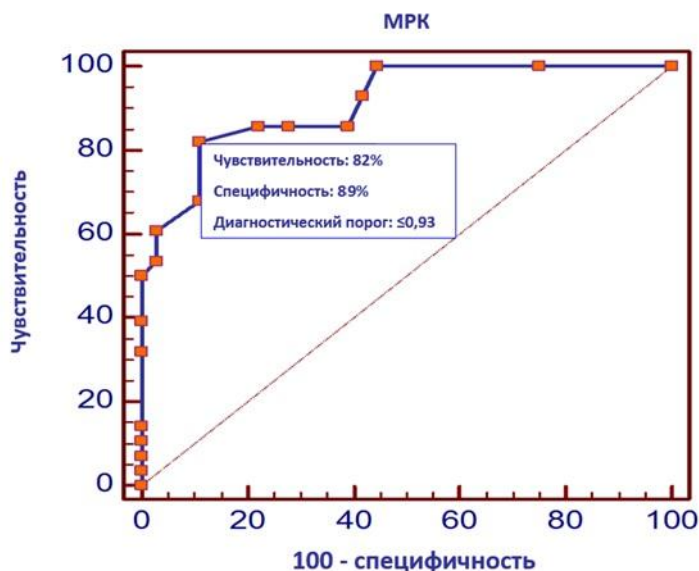
Рис. 1. Отношение полученных значений МРК и ФРК.



Определение диагностической ценности метода оценки моментального резерва кровотока в сравнении с методом оценки фракционного резерва кровотока. Оценка диагностической ценности метода определения МРК с использованием метода ФРК в качестве референтного проводилась при помощи ROC-анализа путем сопоставления полученных значений МРК со значениями ФРК, поделенными на положительные и отрицательные результаты относительно порогового значения равного 0,8 [47, 85, 98]. После данного разделения отрицательный результат определения ФРК ($>0,8$) был получен в 36 (56,2%) случаях, а положительный ($\leq 0,8$) - в 28 (43,8%)

случаях. По результатам проведенного анализа значение площади под ROC-кривой МРК составило $0,911 \pm 0,035$ (95% ДИ: 0,813-0,968) (рис. 2).

Рис. 2. ROC-кривая значений МРК с использованием метода определения ФРК в качестве референтного при пороговом значении последнего равном 0,8.

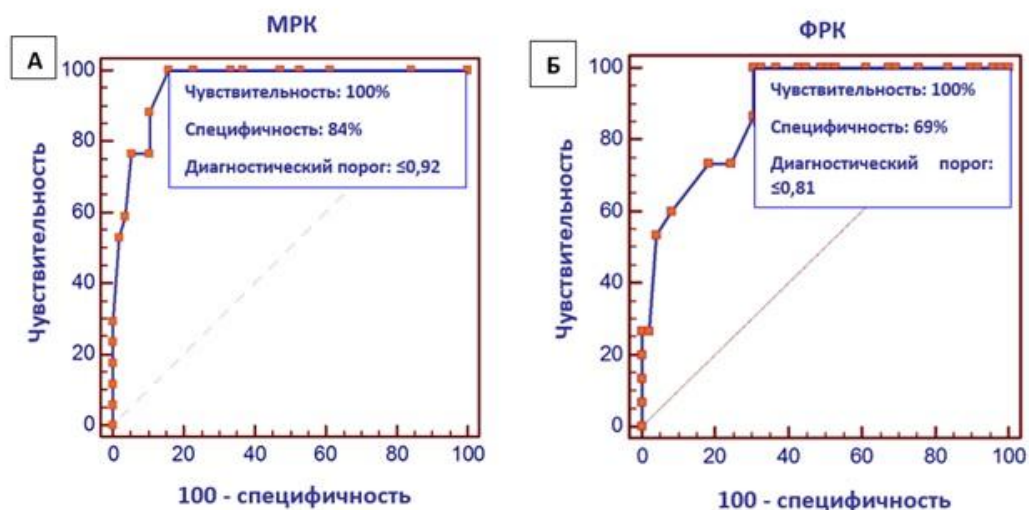


Пороговое значение МРК с наилучшими диагностическими показателями оказалось равным 0,93. При данном диагностическом пороге МРК чувствительность метода составила 82%, специфичность - 89%, прогностическая ценность положительного результата - 85%, прогностическая ценность отрицательного результата - 87%, диагностическая точность - 87%.

Сопоставление результатов моментального резерва кровотока и фракционного резерва кровотока с результатами неинвазивных методов верификации ишемии миокарда. На следующем этапе нашего исследования была определена диагностическая ценность методов измерения МРК и ФРК с использованием неинвазивных методов верификации ишемии миокарда (сочетание стресс-ЭхоКГ с ОЭКТ миокарда) в качестве референтных. По полученным результатам площадь под ROC-кривой для метода МРК составила $0,961 \pm 0,019$ (95% ДИ: 0,888-0,992), а для метода ФРК - $0,893 \pm 0,041$ (95% ДИ: 0,790-0,956) (рис. 3). Пороговое значение с наилучшими диагностическими

показателями для МРК составило 0,92, для ФРК – 0,81. При пороговом значении МРК равном 0,92 чувствительность метода составила 100%, специфичность – 84%, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов – 65% и 100%, соответственно, а диагностическая точность – 92%. Пороговое значение МРК 0,86 и ниже ($\leq 0,86$) позволяет подтвердить функциональную значимость стеноза и имеет 100% специфичность и прогностическую ценность положительного результата при чувствительности равной 33%. При значениях МРК в диапазоне от 0,87 до 0,92 («серая зона») не представляется возможным достоверно судить о значимости стеноза и рекомендовано дополнительное определение ФРК. В свою очередь, при использовании порогового значения ФРК 0,81 чувствительность метода оказалась равной 100%, специфичность – 69%, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов – 50% и 100%, соответственно, а диагностическая точность – 77%.

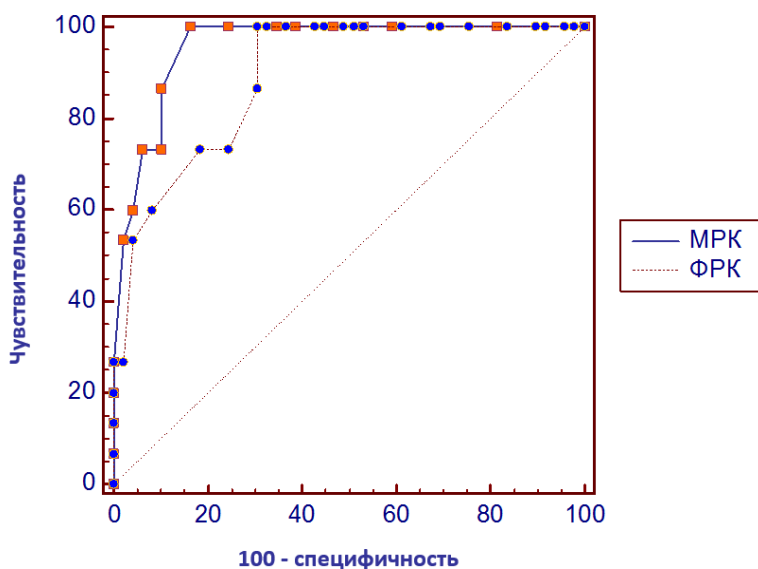
Рис. 3. ROC-кривые методов МРК (А) и ФРК (Б) при использовании неинвазивных методов верификации ишемии миокарда в качестве референтных.



Сравнение диагностической ценности методов измерения МРК и ФРК в определении функционального значения коронарных стенозов проводилось путем вычисления разницы между площадями под двумя полученными ROC-кривыми МРК и ФРК с использованием неинвазивных методов верификации

ишемии миокарда в качестве условного стандарта. При проведении данного анализа из расчетов было исключено 10 (13,5%) коронарных стенозов, в области которых не удалось провести измерение ФРК. Разница между полученными площадями под ROC-кривыми для МРК ($0,957 \pm 0,022$; 95% ДИ: 0,875-0,992) и ФРК ($0,893 \pm 0,041$; 95% ДИ: 0,790-0,956) составила $0,065 \pm 0,038$ (95% ДИ: -0,088 - 0,138; $p=0,0845$), что указывает на отсутствие статистически значимых различий в диагностической ценности двух данных методов (рис. 4).

Рис. 4. Сравнение ROC-кривых МРК и ФРК с использованием неинвазивных методов верификации ишемии миокарда в качестве условного стандарта.



По результатам нашего исследования подтверждена функциональная значимость 17 из 74 (23%) коронарных стенозов. Эндovasкулярное вмешательство (ангиопластика со стентированием) проведено на 7 из 17 (41%) функционально значимых стенозах. Все больные, подвергшиеся эндovasкулярной реваскуляризации миокарда, прошли через 1 месяц контрольное неинвазивное исследование на выявление ишемии миокарда. Во всех случаях его результаты были отрицательными.

В 9 (12,2%) случаях эндovasкулярное лечение не проводилось ввиду попадания значения ФРК в пределы «серой зоны» на фоне невыраженных

клинических проявлений и высокой толерантности к физическим нагрузкам по данным нагрузочной пробы (>10 Метаболических Единиц). У 1 (2%) пациента была подтверждена функциональная значимость всех 3 «пограничных» коронарных стенозов в разных артериях. После консультации кардиохирурга он был направлен на проведение операции коронарного шунтирования.

Сравнение частоты нежелательных побочных эффектов и осложнений методов определения моментального резерва кровотока и фракционного резерва кровотока. Измерение МРК не сопровождалось нежелательными побочными эффектами и осложнениями. В то же время при определении ФРК в ответ на интракоронарное введение папаверина в 5 из 68 (7,4%) случаев отмечено развитие сложных нарушений ритма сердца. Из них в 2-х случаях возник кратковременный пароксизм ЖТ, купированный самостоятельно, а в 3-х эпизодах индуцированная полиморфная ЖТ трансформировалась в фибрилляцию желудочков, которая была успешно купирована с помощью электроимпульсной терапии.

Таким образом, определение МРК оказался более безопасным, чем определение ФРК. Общая частота осложнений при определении ФРК была достоверно выше в сравнении с МРК ($p=0,028$). Осложнения при использовании метода ФРК были связаны, главным образом, с применением папаверина.

Во всех случаях появлению ЖТ предшествовало удлинение интервала $QTc > 580$ мс и выраженная инверсия зубца Т. Среднее значение интервала QTc увеличивалось с 410 ± 14 мс до 546 ± 29 мс ($p < 0,0001$). Удлинение интервала QTc было большим при интракоронарном введении папаверина в левую, чем в правую коронарную артерию ($p < 0,0001$), а также при повторной инъекции папаверина ($p < 0,0001$). В 4 из 5 (80%) случаев ЖТ возникла при повторном введении папаверина, в 4 случаях из 5 (80%) пациенты были женского пола.

Сравнение времени, затраченного на измерение моментального резерва кровотока и фракционного резерва кровотока. При данном сравнении из полученного значения времени, затраченного на проведение исследования, вычиталось время выполнения общих для обоих методов

подготовительных этапов. После указанных преобразований время, затраченное на определение МРК, оказалось равным 5,1 [5,0; 6,0] минуты, а время определения ФРК составило 7 [7,0; 8,0] минут. При их сравнении выявлено, что на измерение МРК тратится меньше времени, чем на измерение ФРК ($p < 0,01$).

Таким образом, по результатам исследования метод определения МРК продемонстрировал высокую диагностическую точность при оценке функциональной значимости «пограничных» стенозов коронарных артерий у больных хронической ИБС как при сравнении с традиционным измерением ФРК, так и при сравнении с неинвазивными методами верификации ишемии миокарда. Основным преимуществом методики МРК является отсутствие необходимости во введении вазодилататоров, что может снизить риск осложнений и сократить время исследования.

ВЫВОДЫ

1. При сопоставлении полученных результатов определения моментального резерва кровотока и фракционного резерва кровотока выявлена достоверная сильная корреляционная зависимость ($r=0,831$, $p < 0,0001$). Метод моментального резерва кровотока имеет высокую воспроизводимость (стандартная ошибка при измерении составляет $< 1,5\%$).

2. Метод моментального резерва кровотока продемонстрировал высокую диагностическую ценность при оценке функциональной значимости коронарных стенозов пограничной степени тяжести при сравнении с методом фракционного резерва кровотока: чувствительность - 82%, специфичность - 89%, прогностическая ценность положительного результата – 85%, прогностическая ценность отрицательного результата – 87%, диагностическая точность – 87%.

3. При оценке функциональной значимости «пограничных» стенозов коронарных артерий метод моментального резерва кровотока в сравнении с неинвазивными методами верификации ишемии миокарда имел высокую диагностическую ценность: чувствительность - 100%, специфичность – 84%, прогностическая ценность положительного результата – 65%, прогностическая ценность отрицательного результата – 100%, диагностическая точность - 92%.

4. По результатам сравнительного анализа диагностических ценностей методов моментального резерва кровотока и фракционного резерва кровотока с использованием неинвазивных методов верификации ишемии миокарда в качестве референтных достоверных различий между методиками не выявлено (разница между площадями под ROC-кривыми моментального и фракционного резерва кровотока составила $0,065 \pm 0,038$ (95% ДИ: $-0,088 - 0,138$), $p=0,0845$).

5. Использование метода моментального резерва кровотока сопровождается достоверно меньшей частотой развития осложнений по сравнению с методом фракционного резерва кровотока ($p=0,028$) у больных хронической ИБС. Измерение фракционного резерва кровотока с использованием папаверина в качестве вазодилататора сопровождалось развитием жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца у 5 из 68 (7,4%) больных, в то время как при измерении моментального резерва кровотока осложнений отмечено не было. Определение моментального резерва кровотока требует меньше временных затрат в сравнении с фракционным резервом кровотока ($p<0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Метод определения моментального резерва кровотока может быть использован в клинической практике для оценки функциональной значимости стенозов коронарных артерий в качестве более безопасной альтернативы определению фракционного резерва кровотока или при неинформативности неинвазивных методов верификации ишемии миокарда.

Отсутствие необходимости введения вазодилататоров во время исследования снижает риск осложнений, а также уменьшает временные затраты. Кроме того, данная методика позволяет оценивать значимость коронарных стенозов при наличии противопоказаний к введению вазодилататоров.

Использование фракционного резерва кровотока при оценке функциональной значимости нескольких коронарных стенозов у одного пациента сопряжено с рядом ограничений, так как повторные интракоронарные инъекции вазодилататора (более 2-3 раз) приводят к существенному увеличению

риска развития сложных нарушений ритма. Использование в аналогичной ситуации методики моментального резерва кровотока не приводит к увеличению риска осложнений, требует меньшего в сравнении с фракционным резервом кровотока времени и не имеет ограничений по количеству измерений.

Значение моментального резерва кровотока 0,86 и ниже ($\leq 0,86$) достоверно указывает на функциональную значимость исследуемого стеноза коронарной артерии. Значение моментального резерва кровотока более 0,92 ($> 0,92$), в свою очередь, её исключает. При получении значения моментального резерва кровотока в пределах от 0,87 до 0,92 для повышения точности оценки функциональной значимости стенозов рекомендовано использовать другие методики (ФРК, стресс-ЭхоКГ, ОЭКТ миокарда и др.).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Матчин Ю.Г., Грамович В.В., **Даренский Д.И.** и др. Использование метода моментального резерва кровотока в сравнении с фракционным резервом кровотока при оценке физиологической значимости пограничных коронарных стенозов// **Кардиологический Вестник.** - 2015. - Том 10, №1. - с. 38-43.

2. Матчин Ю.Г., Грамович В.В., **Даренский Д.И.** и др. Диагностическая ценность методов моментального резерва кровотока и фракционного резерва кровотока в сравнении с неинвазивными методами верификации ишемии миокарда при оценке физиологической значимости коронарных стенозов пограничного характера// В кн.: Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция «70 лет борьбы за жизнь». Материалы конгресса. - Москва. - 2015. - с. 47-48.

3. **Darenskiy D.**, Gramovich V., Mitroshkin M. et al. Instantaneous wave-free ratio is not inferior to fractional flow reserve for assessment of intermediate coronary artery stenoses// **JAСС.** – 2016. – Vol. 67, N 13, Supplement. – p. 397.

4. **Даренский Д.И.**, Жарова Е.А., Матчин Ю.Г. Инвазивные методы определения функциональной значимости коронарных стенозов пограничной степени выраженности// **Кардиологический Вестник.** – 2016. - Том 11, №2. – с. 80-89.

5. Даренский Д.И., Грамович В.В., Жарова Е.А. Использование неинвазивных методов диагностики при определении функциональной значимости стенозов коронарных артерий пограничной степени тяжести у больных с хронической ишемической болезнью сердца// **Евразийский кардиологический журнал.** – 2016. - №3. – с. 30-40.

6. Даренский Д.И., Митрошкин М.Г., Атанесян Р.В. и др. Сравнение безопасности методов определения моментального и фракционного резервов кровотока при оценке функциональной значимости стенозов коронарных артерий у больных с хронической ишемической болезнью сердца// **Кардиологический Вестник.** – 2016. - Том 11, №4. – с. 32-41.

7. Даренский Д.И., Грамович В.В., Жарова Е.А. и др. Определение пороговых значений моментального резерва кровотока при оценке функциональной значимости стенозов коронарных артерий пограничной степени тяжести с использованием неинвазивных методов верификации ишемии миокарда в качестве стандарта// **Евразийский кардиологический журнал.** - 2016. - №4. – с. 34-41.

Список сокращений:

ЖТ	желудочковая тахикардия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КАГ	коронароангиография
ЛЖ	левый желудочек
МБк	мегабеккерель
мЗв	миллизиверт
МРК	моментальный резерв кровотока
ОЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
РФ	Российская Федерация
стресс-ЭхоКГ	стресс-эхокардиография
ФРК	фракционный резерв кровотока
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ	электрокардиография
^{99m} Tc-МИБИ	^{99m} Технеция-метокси-изобутил-изонитрил
ROC	англ: Receiver Operating Characteristic, рус.: операционная характеристика приёмника