На правах рукописи

МИНАСЯН АРЕВИК АРМЕНОВНА

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА МЕТОДОМ ОБЪЕМНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБОЙ С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМИ И НЕЗНАЧИМЫМИ СТЕНОЗАМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

14.01.05 – кардиология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук **Соболева Галина Николаевна**

Доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН, Заслуженный деятель науки **Терновой Сергей Константинович**

Официальные оппоненты:

Марцевич Сергей Юрьевич – Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела профилактической фармакотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Синицын Валентин Евгеньевич – Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, заведующий отделом лучевой диагностики медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Президент Российского общества рентгенологов и радиологов.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ ___ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, ул.3-я Черепковская, д.15а.

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

Автореферат разослан «___» _____ ___ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук **Ускач Татьяна Марковна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы основными причинами утраты трудоспособности и смертности населения в мире остаются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения. В России среди населения старше 50 лет хронические формы ИБС стали причиной смерти 42,86% мужчин и 40,17% женщин. Первым проявлением ИБС почти у 50% пациентов является острый инфаркт миокарда (ИМ) [Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации 2015]. В связи с чем актуальной остается проблема своевременной и точной неинвазивной диагностики ИБС. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ИБС особое внимание уделяют методам неинвазивной оценки перфузии миокарда левого желудочка (ЛЖ) [Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020; 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes]. Наблюдается рост интереса исследователей к методам визуализации ишемии миокарда ЛЖ [Zamorano J.L. et al. 2021]. Совершенствование компьютерной томографии (КТ), развитие перфузионной томографии с высокой разрешающей способностью побуждает к поиску новых методов верификации ИБС путем визуализации перфузии миокарда ЛЖ с применением КТ. В мировой клинической практике получают распространение фармакологические нагрузочные тесты с агонистами аденозиновых рецепторов, в том числе, натрия аденозинтрифосфатом (АТФ) [García-Baizán A. et al. 2019], которые позволяют анализировать нарушения перфузии миокарда ЛЖ вследствие атеросклероза коронарных артерий (КА) или необструктивных изменений сосудов микроциркуляторного русла. Учитывая многообразие форм ИБС, сложности интерпретации результатов нагрузочных тестов в ряде случаев, в связи с высокой распространенностью данного заболевания, необходима разработка и внедрение в клиническую практику неинвазивного метода диагностики с возможностью верификации ишемии миокарда ЛЖ при различных поражениях КА, а также в спорных и сомнительных случаях, что позволит своевременно выбрать тактику ведения пациента и предупредить неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Цель исследования: изучение перфузии миокарда ЛЖ и выявление показателей ишемии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ у больных ИБС с различной степенью поражения КА.

Задачи исследования:

1. Разработать протокол проведения объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ у больных стабильной ИБС и оценить безопасность метода.

2. Изучить визуальные признаки и полуколичественные показатели перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ у больных стабильной ИБС, определить оптимальные пороговые значения полуколичественных показателей, их чувствительность и специфичность в верификации ишемии миокарда ЛЖ.

3. Изучить показатели перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ и сопоставить полученные данные с результатами клинико-инструментального обследования у больных с различным характером и степенью выраженности поражений КА, а также у больных ИБС при неизмененных КА.

4. Изучить и сопоставить показатели перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ у больных гипертонической болезнью (ГБ), ГБ в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа без гемодинамически значимых поражений КА, с таковыми параметрами у больных ИБС.

5. Сопоставить показатели перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с пробой с АТФ у больных ИБС с показателями фракционного резерва кровотока (ФРК).

6. Исследовать уровень маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-1β (ИЛ-1β), интерлейкин-6 (ИЛ-6)) и сопоставить полученные данные с показателями перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ.

Научная новизна. Разработан неинвазивный метод – объемная КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ, позволяющий проводить одновременную диагностику изменений КА и нарушений перфузии миокарда ЛЖ, обусловленных различным характером поражения КА. Впервые изучены возможности объемной КТ сердца с пробой с АТФ в оценке полуколичественных параметров перфузии миокарда ЛЖ у больных ИБС с различной степенью поражения КА. Определены критерии ишемии миокарда ЛЖ на основании визуализации зон гипоперфузии и по расчету предложенного полуколичественного показателя – индекса резерва миокардиальной перфузии (РМП), доказана его высокая чувствительность и специфичность в верификации ишемии миокарда ЛЖ в сопоставлении с данными комплексного инструментального обследования. Метод можно рассматривать для принятия клинического решения о выборе оптимальной стратегии лечения, и приобретает особенное значение в спорных и сомнительных случаях.

Практическая значимость. Метод диагностики ИБС с помощью объемной КТ сердца с пробой с АТФ применим при различном характере поражений КА – обструктивных и необструктивных изменениях. Внедрение метода в клиническую практику в дальнейшем позволит оптимизировать обследование пациентов с подозрением на ИБС. Результаты диагностики методом объемной КТ с пробой с АТФ предоставляют специалисту исчерпывающую информацию о наличии ишемии миокарда ЛЖ и вероятных ее механизмах и обосновывают дальнейшую стратегию лечения. Метод особенно актуален у пациентов, имеющих в силу различных причин противопоказания к проведению тестов с физической нагрузкой, а также позволяет уточнять спорные и сомнительные результаты, полученные по данным других диагностических методов, о наличии или отсутствии ишемии миокарда ЛЖ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Объемная КТ сердца с пробой с АТФ является безопасным методом верификации ишемии миокарда ЛЖ у пациентов со стабильной ИБС.

2. Качественная оценка результатов объемной КТ с пробой с АТФ и полуколичественный анализ перфузии миокарда ЛЖ с вычислением индекса РМП

обладает высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении преходящих дефектов перфузии миокарда ЛЖ у пациентов со стабильной ИБС.

3. Метод объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ является эффективным способом диагностики ишемии миокарда ЛЖ у пациентов со стабильной ИБС с обструктивными и необструктивными изменениями КА.

4. Показатели перфузии миокарда ЛЖ в зонах гипоперфузии не отличаются у пациентов со стабильной ИБС с различным характером изменений КА, не зависят от наличия или отсутствия СД 2 типа.

5. Сопоставление результатов инвазивного определения ФРК и данных объемной КТ с фармакологической пробой с АТФ следует проводить с учетом особенностей патогенеза обструктивных и необструктивных форм стабильной ИБС.

6. Уровень маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-1β, ИЛ-6) не влияет на показатели перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ с фармакологической пробой с АТФ у больных стабильной ИБС.

Внедрение в практику. Основные результаты исследования внедрены в научную и практическую работу ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается соответствием ее данных информации, содержащейся в первичной документации, применением корректных методов статистического анализа, основана на использовании современных клинических, лабораторных и инструментальных методов. Апробация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 30 сентября 2021 года (протокол № 84). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 3 печатных работы, из них 2 статьи в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ, и 1 клинический случай.

Материалы работы представлены на Международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2019» (Москва, 2019), VIII Евразийском конгрессе кардиологов 2020 г. (Москва, 2020), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше!» и 60-й сессии, посвященной 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 2020 г. (Москва, 2020), Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов 2020 г. (Москва, 2020), Всемирной конференции по артериальной гипертонии Joint Meeting of the European Society of Hypertension and the International Society of Hypertension 2021 (Glasgow, 2021), XV Юбилейном Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2021» (Москва, 2021, победа в постерной сессии), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции и 61-й сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 2021 г. (Москва, 2021, II место в Конкурсе молодых ученых), Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов 2021 г. (Москва, 2021).

Объем и структура диссертации. Диссертация включает введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, включающий 227 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 187 страницах машинописного текста, иллюстрирована 10 таблицами и 30 рисунками.

Личный вклад автора. Автором работы проведены отбор больных согласно критериям включения и невключения, анализ литературы, посвященной изучаемой проблеме, сбор, анализ и обработка данных, полученных в ходе обследования пациентов. Автор участвовал в проведении объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ, проводил анализ результатов, в том числе, вычисление полуколичественных показателей перфузии. Автором создана база данных для статистической обработки материала, проведены анализ и научная интерпретация полученных данных, подготовлены и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинской декларации и согласно протоколу, одобренному Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (№ 240 от 29.10.2018), после подписания пациентами информированного добровольного согласия. Работа выполнена на базе отдела ангиологии и отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

В исследование включены 93 пациента, госпитализированных в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России для обследования, уточнения диагноза «ИБС» и выбора тактики лечения. **Критерии включения в исследование:** подписанное информированное согласие; возраст старше 18 лет; клиническая симптоматика, требующая подтверждения диагноза ИБС; ГБ II–III стадии; допускалось наличие у обследуемых СД 2 типа. **Критерии невключения:** отказ от исследования; нарушения ритма и проводимости сердца (фибрилляция и/или трепетание предсердий, частая наджелудочковая или желудочковая экстрасистолия, нарушение синоатриальной или атриовентрикулярной проводимости, синдром слабости синусового узла); острый коронарный синдром за 3 месяца до исследования; острое нарушение мозгового кровообращения (НМК) или транзиторная ишемическая атака за 3 месяца до исследования; сердечная недостаточность II–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA; стеноз ствола левой КА более 50% по данным инвазивной коронарной ангиографии (КАГ) или КТ-ангиографии КА; коронарное шунтирование в анамнезе; бронхиальная астма; абсолютные или относительные противопоказания к введению неионного йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата (РКП): снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI менее 30 мл/мин/1,73м², аллергические реакции, гипертиреоз; беременность.

Пациентам, включенным в исследование, проведено комплексное обследование для уточнения диагноза «ИБС». Проведено стандартное обследование:

оценка лабораторных показателей, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, один из неинвазивных нагрузочных методов – велоэргометрия, или тредмил-тест, или стресс-эхокардиография с физической нагрузкой. Всем пациентам выполнена объемная КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ, включающая КТ-ангиографию КА. При выявлении по данным КТ-ангиографии неизмененных КА дальнейшая КАГ не проводилась. При наличии по данным КТ-ангиографии стенозов КА более 50% и ишемии миокарда ЛЖ по результатам нагрузочных тестов пациенты направлялись на КАГ с дальнейшим решением вопроса о реваскуляризации. При выявлении при КТ-ангиографии стенозов КА менее 50% пациентам назначалась медикаментозная терапия. При наличии по данным КТ-ангиографии КА или КАГ «пограничных» стенозов КА (от 50% до 70%) планировалось инвазивное измерение ФРК в данных КА.

Утром в день исследования пациентам устанавливали 2 периферических венозных катетера – для введения РКП и введения раствора АТФ. Перед исследованием для каждого пациента подготовлен 10% раствор аминофиллина – антагониста аденозиновых рецепторов, который вводят внутривенно в дозе 4 мг/кг для устранения выраженных побочных эффектов после завершения инфузии АТФ.

Исследование осуществлялось на компьютерном томографе Aquilion One (Canon Medical Systems, Япония) с 320 рядами широких детекторов с возможностью объемного сканирования всей области сердца и получения 640 срезов с толщиной среза 0,5 мм. Исследование проводилось при проспективной синхронизации с ЭКГ.

Разработан протокол объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ, предусматривающий две фазы исследования – покоя и нагрузки. В фазу покоя выполняли топограммы и нативное исследование, по которому определялись верхний и нижний уровни томографирования в артериальную фазу контрастирования. В фазу покоя вводили РКП в объеме 60–80 мл в зависимости от массы тела больного. Спустя 20 минут от первого введения РКП проводилась вторая фаза исследования, во время которой в течение 5 минут 1% раствор АТФ вводили в противоположную локтевую вену с помощью шприцевого инфузионного дозатора с постоянной скоростью 0,16 мг/кг/мин. Через 4 минуты от начала введения АТФ (или

при появлении боли в грудной клетке, отрицательной динамики ЭКГ, побочных явлений), не прерывая введение АТФ, в противоположную руку вводили 60–80 мл РКП и выполняли объемную КТ в артериальную фазу контрастирования на том же уровне, что и в покое. Самочувствие пациента оценивали во время исследования и после его прекращения до восстановления исходных частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), ЭКГ.

Обработка результатов исследования проводилась с помощью специального программного пакета на рабочей станции Vitrea Workstation. Для анализа отбирали наиболее информативную серию поперечных срезов миокарда ЛЖ в фазу покоя и нагрузки. При анализе ангиограмм использовали стандартизированное деление КА на 15 сегментов (American Heart Association). На рабочей станции томографа выполняли трехмерные и мультипланарные реконструкции для визуализации КА.

Оценку перфузии миокарда ЛЖ проводили, сравнивая изображения, полученные в фазу покоя и стресса, качественно (визуально) и вычисляя полуколичественные показатели перфузии. Истинный дефект перфузии миокарда ЛЖ определяется в фазу нагрузки не менее чем в двух проекциях, более чем в одном сегменте ЛЖ, располагается в сегментах, соответствующих бассейнам пораженной КА. Полуколичественная оценка перфузии проводилась путем автоматического вычисления показателей перфузии в фазах покоя и нагрузки: промежуточных – ослабление плотности (ОП), индекс перфузии (ИП) миокарда ЛЖ, и конечного результата полуколичественной оценки перфузии миокарда ЛЖ – коэффициента трансмуральной перфузии (КТП). КТП, используемый для выявления дефектов перфузии миокарда ЛЖ в субэндокардиальном слое, в фазу стресса в зоне гипоперфузии миокарда ЛЖ составляет менее 0,99. Результаты вычисления показателей перфузии миокарда ЛЖ графически представляют в виде перфузионных полярных карт в зависимости от степени ослабления рентгеновской плотности контрастированного миокарда ЛЖ в покое и при нагрузке.

Качественная и полуколичественная оценка перфузии миокарда ЛЖ проводилась в каждом сегменте миокарда ЛЖ согласно 17-сегментной модели ЛЖ (American Heart Association), адаптированной для КТ-оценки перфузии как 16-

сегментная: 17-й сегмент миокарда ЛЖ (верхушка) включался в верхушечные сегменты. В данной работе мы представляем характеристики только преходящих дефектов перфузии как признаков ишемии миокарда ЛЖ в ответ на введение АТФ. После выявления ишемии миокарда ЛЖ проводили сопоставление зоны дефекта перфузии и изменений КА, кровоснабжающей данную зону. Накладывали изображения КА на перфузионные карты в трехмерном режиме. При данном сопоставлении производилась оценка соответствия КА зонам ишемии миокарда ЛЖ.

Для оценки соотношения параметров перфузии миокарда ЛЖ в покое и на фоне инфузии АТФ нами был предложен индекс РМП – косвенный показатель, характеризующий резерв коронарного кровотока, вычисляемый по формуле: индекс РМП = (ОП всех слоев миокарда ЛЖ без дефектов перфузии / ОП зоны дефекта перфузии) в покое / (ОП всех слоев миокарда ЛЖ без дефектов перфузии / ОП зоны дефекта перфузии) при нагрузке. При снижении индекса РМП менее 0,7 делали вывод о дефекте перфузии миокарда ЛЖ в этой зоне. Наличие дефекта перфузии миокарда ЛЖ, определяемое по качественным и полуколичественным (КТП и индекс РМП) признакам, сопоставляли с результатами нагрузочных тестов и КАГ.

Проведен анализ безопасности объемной КТ сердца с пробой с АТФ. Учтен уровень лучевой нагрузки. Проанализирована частота и выраженность побочных действий инфузии АТФ, зафиксированы АД и ЧСС исходно и на высоте нагрузки. На основании систолического АД и ЧСС вычислено двойное произведение (ДП).

Уровень ИЛ-1β, ИЛ-6 в сыворотке крови анализировали методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реактивов, референсные пределы для ИЛ-1β – до 5,0 пг/мл, для ИЛ-6 – до 7,0 пг/мл. Уровень СРБ определяли путем иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов реактивов, значения СРБ менее 5,0 мг/мл считали нормальными.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакетов статистического анализа Statistica 10 и MedCalc версии 11.5.0. Часть вычислений выполнена с помощью программы Microsoft Excel 2010 года. Статистическая значимость различий для проверяемых гипотез определялась на уровне p менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включено 93 пациента, клиническая характеристика и диагнозы которых приведены в Таблице 1 и на Рисунке 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика обследованных пациентов (n = 93)

Характеристика	**N (%); медиана [межквартильный интервал]**
Пол	Женский, n = 63 (67,7%) Мужской, n = 30 (32,3%)
Возраст, лет	58 [51–63]
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м²	29 [26–32]
Курение	20 (21,5%)
Отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям семейный анамнез	47 (50,5%)
Систолическое АД, мм рт. ст.	130 [120–140]
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [70–86]
Гиперлипопротеидемия	71 (76%)
Общий холестерин, ммоль/л	5,19 [4,18–5,9]
Холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	3,24 [2,3–3,86]
Холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	1,3 [1,05–1,55]
Триглицериды, ммоль/л	1,2 [0,9–1,62]
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,34 [4,95–5,79]
СКФ (по CKD-EPI), мл/мин/1,73м²	87,5 [79,5–98]
Масса миокарда ЛЖ, г	169,0 [142,7–190,13]
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м²	84,9 [75,85–97,25]

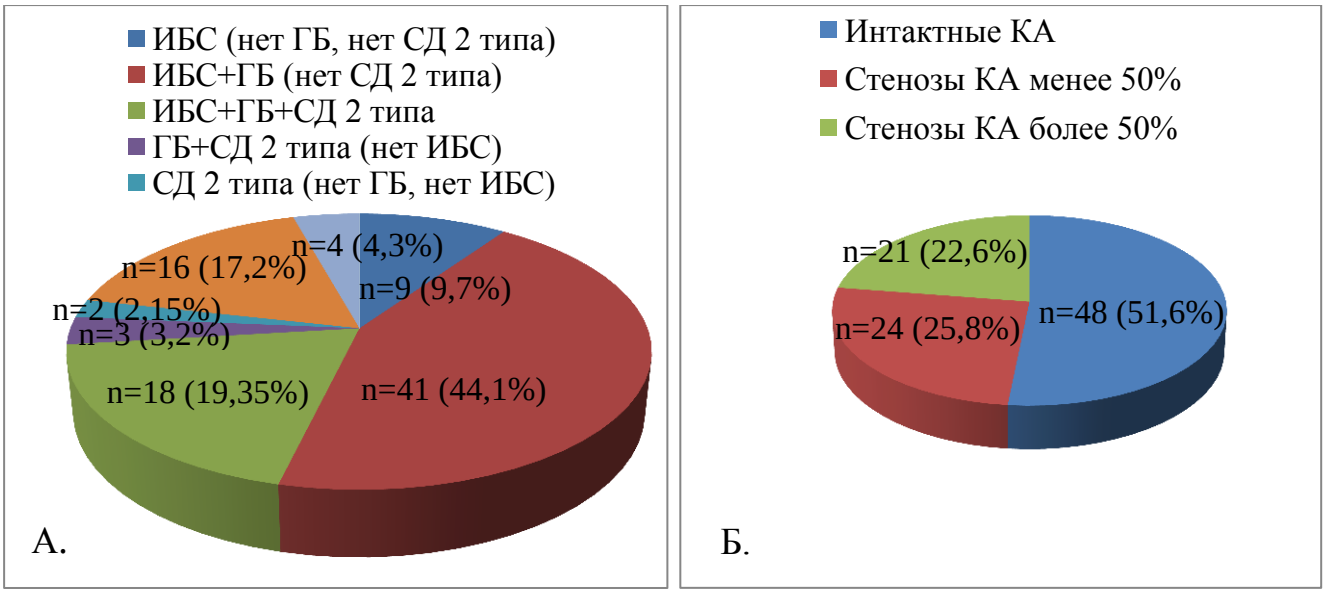

Рисунок 1 – Клинические диагнозы пациентов (А) и изменения КА (Б)

Оценка безопасности объемной КТ сердца с пробой с АТФ. Суммарный уровень лучевой нагрузки за обе фазы сканирования составил 12,55 [9,45–15,7] мЗв и был несколько выше, чем при исследовании методом статической КТ-перфузии по данным литературы, 5,93 [1,9–15,7] (Danad I. et al, 2016), что, вероятно, связано с включением в исследование пациентов с повышенным ИМТ (29 [26–32] кг/м²).

Наиболее часто мы наблюдали легкие побочные эффекты АТФ: одышку (64,5%), дискомфорт в грудной клетке без динамики ЭКГ (50,5%), головную боль (41,9%). У 10,8% пациентов на фоне введения АТФ были выявлены единичные экстрасистолы, которые регрессировали сразу после прекращения введения АТФ. Побочные действия АТФ спонтанно регрессировали в течение 1–2 минут после завершения исследования или после введения 10% раствора аминофиллина, который использовали у 11 (11,8%) пациентов. Тяжелых и жизнеугрожающих побочных действий, смерти не наблюдалось, что согласуется с данными литературы (Неласов Н.Ю. и соавт., 2019). Небольшое снижение АД при инфузии АТФ протекало бессимптомно, в отличие от повышения АД при тестах с физической нагрузкой. Вычисление прироста ДП показало меньшую метаболическую нагрузку на миокард при пробе с АТФ по сравнению с тестами с физической нагрузкой (ниже в 4,6 раза, $p < 0,0001$). Фармакологическая проба с АТФ представляется более физиологичной и щадящей для пациентов.

Оценка эффективности объемной КТ сердца с пробой с АТФ в выявлении ишемии миокарда ЛЖ. Проведен посегментарный анализ изображений, полученных при объемной КТ сердца с пробой с АТФ. На Рисунке 2 приведены изображения, иллюстрирующие выявление дефекта перфузии миокарда ЛЖ в фазу нагрузки, определяемое по качественным и полуколичественным (КТП) показателям.

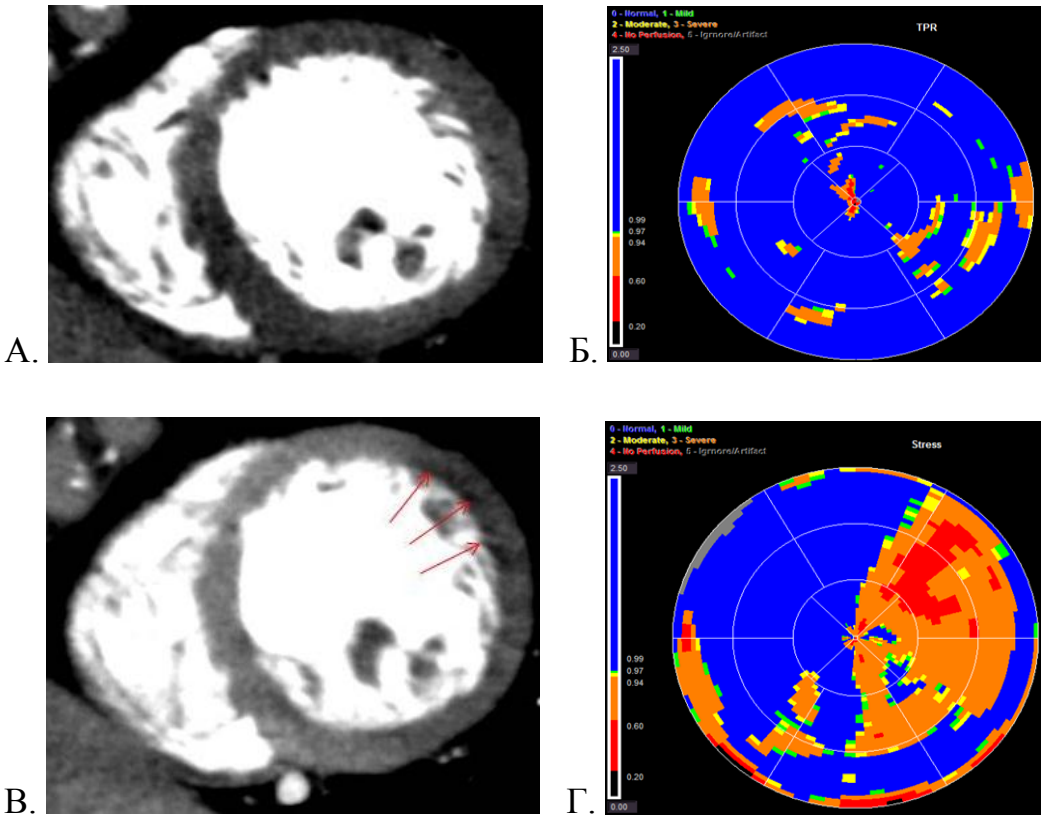

Рисунок 2 – Выявление субэндокардиального дефекта перфузии боковой стенки миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ по качественным и полуколичественным (КТП) признакам

Примечание. А – изображение миокарда ЛЖ в артериальную фазу контрастирования в покое; мультипланарная реконструкция, поперечный срез на уровне средних сегментов миокарда ЛЖ. Дефектов контрастирования миокарда ЛЖ не выявлено; Б – детализированная полярная карта посегментарного распределения КТП в покое; В – изображение миокарда ЛЖ в фазу фармакологической нагрузки с АТФ, артериальная фаза контрастирования; мультипланарная реконструкция, поперечный срез на уровне средних сегментов миокарда ЛЖ; дефект контрастирования боковой стенки миокарда ЛЖ (указан стрелками); Г – детализированная полярная карта посегментарного распределения КТП, во всех сегментах боковой стенки миокарда ЛЖ КТП менее 0,99.

Эффективность объемной КТ сердца с пробой с АТФ оценивали по совпадению результатов исследования с выявлением ишемии миокарда ЛЖ по результатам комплексного обследования, получены данные о хорошей степени согласованности результатов исследований (Каппа Коэна составляет 0,785).

У 93 обследованных проанализировано 1488 сегментов миокарда ЛЖ, 13 сегментов исключены из анализа вследствие наличия артефактов. В окончательный анализ включены 1475 сегментов, в которых проводилась качественная и полуколичественная оценка с вычислением КТП и индекса РМП. Выявлено 168 сегментов миокарда ЛЖ, содержащих дефект перфузии субэндокардиального слоя миокарда ЛЖ в ответ на инфузию АТФ.

Значение индекса РМП в зонах гипоперфузии миокарда ЛЖ составляет 0,6 [0,53–0,69] и статистически значимо отличается от значения индекса РМП, вычисленного в зоне неизмененного миокарда ЛЖ, равного 1,08 [0,77–1,2] ($p < 0,0001$). Значения индекса РМП у пациентов с атеросклеротическим поражением одной, двух, трех и более КА, вычисленные в зонах гипоперфузии, статистически не различались: индекс РМП у пациентов с поражением одной КА составил 0,58 [0,56–0,67], у пациентов с изменениями двух КА индекс РМП 0,57 [0,57–0,66], и у пациентов с изменениями трех и более КА индекс РМП составил 0,57 [0,54–0,67] (во всех сравниваемых случаях $p > 0,05$).

Вычислены показатели чувствительности и специфичности индекса РМП в верификации ишемии миокарда ЛЖ в сравнении с наличием ишемии, выявленной по результатам комплексного обследования: чувствительность индекса РМП составляет 95%, специфичность – 84,91%. Прогностическая ценность положительного результата 82,61%, прогностическая ценность отрицательного результата – 95,75%. Таким образом, объемная КТ сердца с пробой с АТФ с расчетом индекса РМП является чувствительным и специфичным методом верификации ишемии миокарда ЛЖ. Из кривых ROC-анализа следует, что оптимальным пороговым уровнем индекса РМП, при котором достигается максимальная чувствительность и специфичность метода, является 0,7 – это значение принято в нашей работе для выделения сегментов миокарда ЛЖ с нарушением перфузии и неизмененной перфузии миокарда ЛЖ.

Сопоставление результатов объемной КТ сердца с пробой с АТФ и данных комплексного обследования в группах пациентов со стенозами КА более 50% и неизмененными или малоизмененными КА. Несмотря на статистически значимые различия некоторых клинических характеристик у обследуемых групп больных, при выявлении дефектов перфузии миокарда ЛЖ индекс РМП и показатель КТП статистически не различались ($p > 0,05$). Количество сегментов гипоперфузии и частота выявления дефектов перфузии миокарда ЛЖ среди данных групп больных не различалось. Данные приведены в Таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение результатов исследования в группах пациентов с неизмененными или малоизмененными КА и стенозами КА более 50%

Характеристика	**Состояние коронарных артерий**		**Уровень значимости p**
	Неизмененные и малоизмененные (стенозы менее 50%) КА (n = 72)	**Стенозы КА более 50% (n = 21)**	
Пол, n (%)	Женский, n = 58 (80,6%) Мужской, n = 14 (19,4%)	Женский, n = 5 (23,8%) Мужской, n = 16 (76,2%)	–
Возраст, лет, медиана [межквартильный интервал]	56 [50,5–63,0]	65 [58–68]	p = 0,002
ИМТ, кг/м², медиана [межквартильный интервал]	29,5 [26,5–32]	30 [26–33]	p = 0,08
Курение, n (%)	4 (5,6%)	16 (76%)	p = 0,01
Отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям семейный анамнез, n (%)	28 (38,9%)	19 (90%)	p < 0,0001
Систолическое АД, мм рт. ст., медиана [межквартильный интервал]	122 [110–135]	140 [130–140]	p = 0,08
Диастолическое АД, мм рт. ст., медиана [межквартильный интервал]	80 [70–87,5]	80 [80–90]	p = 0,27
Гиперлипопротеидемия, n (%)	51 (70,8%)	20 (95%)	p = 0,005
Общий холестерин, ммоль/л, медиана [межквартильный интервал]	5,18 [4,48–5,6]	4,13 [3,5–5,34]	p = 0,45
Холестерин ЛПНП, ммоль/л, медиана [межквартильный интервал]	3,085 [2,4–3,65]	3,13 [1,88–3,8]	p = 0,2

Характеристика	Состояние коронарных артерий		Уровень значимости p
	Неизмененные и малоизмененные (стенозы менее 50%) КА (n = 72)	**Стенозы КА более 50% (n = 21)**	
Холестерин ЛПВП, ммоль/л, медиана [межквартильный интервал]	1,4 [1,098–1,55]	1,15 [1,01–1,23]	p = 0,01
Триглицериды, ммоль/л, медиана [межквартильный интервал]	1,24 [1,06–1,89]	1,28 [1,14–1,58]	p = 0,01
Глюкоза натощак, ммоль/л, медиана [межквартильный интервал]	5,39 [4,9–5,99]	5,4 [5,17–7,3]	p = 0,01
СКФ (по CKD-EPI), мл/мин/1,73м², медиана [межквартильный интервал]	86,5 [78,5–97,0]	83,5 [75–90]	p = 0,18
Масса миокарда ЛЖ, г, медиана [межквартильный интервал]	194,4 [158,2–232,7]	175,6 [158,2–188]	p = 0,03
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м², медиана [межквартильный интервал]	90,9 [79,3–100,2]	86,45 [84,4–92,5]	p = 0,3
Гипертрофия миокарда ЛЖ, n (%)	20 (27,8%)	15 (71,4%)	p = 0,34
Риск по шкале SCORE, %, медиана [межквартильный интервал]	1,74 [0,78–3,76]	7,35 [3,09–12]	p = 0,0007
Ишемия миокарда ЛЖ по данным комплексного обследования, n (%)	31 (43%)	12 (57,14%)	p = 0,1
Ишемия миокарда ЛЖ по данным объемной КТ с пробой с АТФ, n (%)	33 (45,8%)	13 (61,9%)	p = 0,08
Индекс РМП в зонах гипоперфузии, медиана [межквартильный интервал]	0,67 [0,54–0,69]	0,66 [0,57–0,67]	p = 0,3
КТП в зонах гипоперфузии, медиана [межквартильный интервал]	0,84 [0,82–0,93]	0,86 [0,84–0,945]	p = 0,24

Сопоставление показателей перфузии миокарда по данным объемной КТ сердца с пробой с АТФ с результатами инвазивного определения ФРК. В настоящем исследовании 6 пациентам с атеросклерозом КА со стенозами,

требующими уточнения функциональной значимости и последующего решения вопроса об эндоваскулярном лечении, проводилось инвазивное определение ФРК. У 4 больных были выявлены дефекты перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ с пробой с АТФ и снижение ФРК менее 0,80 в изучаемых зонах. У 2 больных, несмотря на нормальные значения ФРК, были обнаружены дефекты перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ с пробой с АТФ. Расхождения результатов исследований, вероятно, объясняются повышенным сопротивлением микрососудистого русла, неадекватной вазодилатацией в ответ на введение папаверина во время измерения ФРК, что ассоциировано с микрососудистой дисфункцией. Таблица 3 демонстрирует результаты сопоставления данных объемной КТ сердца с пробой с АТФ и данные определения ФРК у обследованных пациентов. В связи с неоднозначными результатами сопоставления дефектов перфузии миокарда ЛЖ в ответ на введение АТФ и измерения ФРК дальнейшее сопоставление данных ФРК и объемной КТ сердца с пробой с АТФ мы не проводили.

Таблица 3 – Сопоставление показателей перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с пробой с АТФ с результатами определения ФРК

	Стенозы КА по данным КАГ (0 – нет ангиографических изменений КА)					**Значения ФРК**			**Сегменты гипоперфузии при анализе результатов перфузионной КТ согласно 17-сегментной модели, адаптированной для КТ (КТП < 0,99, индекс РМП < 0,7)**
	КАГ ПНА	**КАГ ОА**	**КАГ ДА**	**КАГ АТК**	**КАГ ПКА**	**ФРК ПНА**	**ФРК ОА**	**ФРК ДА**	
1	80%	40%	0	80%	0	0,78	0,96	–	7, 12, 13
2	70%	0	0	0	0	0,65	–	–	13, 14, 16
3	70%	0	0	0	0	0,69	–	–	6, 12
4	80%	30%	0	0	0	0,79	–	–	1, 7
5	70%	0	50%	0	0	0,81	–	0,88	7, 13
6	30%	0	0	0	0	0,88	–	–	7, 13

Показатели перфузии миокарда по данным объемной КТ сердца с пробой с АТФ у больных СД 2 типа в сравнении с таковыми параметрами у больных без СД 2 типа. Мы сопоставили результаты объемной КТ сердца с пробой с АТФ у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа (n = 18) и с ИБС без СД 2 типа (n = 50). Клинически группы отличались по значениям ИМТ, систолического АД на момент госпитализации, уровню глюкозы, холестерина ЛПВП. По степени изменений КА группы не различались ($p > 0,05$). Не было выявлено статистически значимых отличий индекса РМП и КТП в зонах дефектов перфузии миокарда ЛЖ. Выявлено большее количество сегментов гипоперфузии у пациентов с ИБС и СД 2 типа по сравнению с пациентами с ИБС без СД 2 типа ($p = 0,029$).

Сопоставлены результаты объемной КТ сердца с пробой с АТФ у больных ИБС при неизмененных КА и с СД 2 типа (n = 8) и у пациентов с ИБС при неизмененных КА без СД 2 типа (n = 12). Мы не выявили у данных групп больных различий в частоте верификации ишемии миокарда ЛЖ ($p = 0,2$) и количестве выявленных сегментов гипоперфузии ($p = 0,1$). Значения индекса РМП и КТП в зонах гипоперфузии у данных групп пациентов статистически не различались ($p > 0,05$).

Метод логистической бинарной регрессии в оценке вклада показателей клинических характеристик в выявление ишемии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с пробой с АТФ. Мы не выявили статистически значимого влияния таких факторов, как пол, возраст, повышение ИМТ, статус курения, наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям, повышение риска по шкале SCORE, наличие ГБ, наличие гипертрофии миокарда ЛЖ, повышение уровня общего холестерина, уровня холестерина ЛПНП, снижение СКФ по формуле CKD-EPI, повышение уровня СРБ, наличие диагностически значимой депрессии сегмента ST по данным суточного мониторирования ЭКГ, а также наличие атеросклеротических изменений КА по данным КАГ в повышение риска выявления ишемии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с пробой с АТФ у обследованной категории пациентов. Лишь положительные результаты стресс-ЭКГ-тестов с физической нагрузкой демонстрируют статистически значимое повышение

частоты выявления ишемии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ с пробой с АТФ ($p < 0,0001$). Обнаружено, что стресс-эхокардиография с физической нагрузкой в выявлении ишемии миокарда ЛЖ обладает большей специфичностью (95,7%) по сравнению с объемной КТ сердца с пробой с АТФ (84,91%), однако меньшей чувствительностью (81,4% по сравнению с 95%), что связано, на наш взгляд, с ограниченными ее возможностями в идентификации микрососудистой дисфункции, которая по нашим данным успешно подтверждается методом объемной КТ сердца с пробой с АТФ.

Сопоставление уровня маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-1β, ИЛ-6) с показателями перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с пробой с АТФ. У всех обследованных пациентов значения ИЛ-1β и ИЛ-6 оказались в референсных пределах и не влияли на значения индекса РМП и КТП, вычисленные в каждом сегменте, и на изменения в КА. Повышенные значения уровня СРБ были зарегистрированы всего у 8 больных (8,6%), среди которых не было выявлено различий ни в частоте выявления ишемии миокарда ЛЖ ($p = 0,38$), ни в характере и выраженности поражения коронарного русла ($p = 0,8$). Среди пациентов со стенозами КА менее 50% всего у 3 пациентов было отмечено повышение уровня СРБ; с увеличением тяжести коронарного атеросклероза не было выявлено повышения значений СРБ у обследованных пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Проведение объемной КТ сердца с фармакологической пробой с введением раствора АТФ с помощью инфузионного дозатора с постоянной скоростью 0,16 мг/кг/мин согласно разработанному протоколу является безопасным методом верификации ишемии миокарда ЛЖ у пациентов со стабильной ИБС.

2. Снижение индекса РМП менее 0,7 как минимум в одном сегменте миокарда ЛЖ по данным объемной КТ с пробой с АТФ позволяет признать его ишемическим дефектом перфузии миокарда ЛЖ. Значение индекса РМП в зонах дефектов перфузии миокарда ЛЖ составляет 0,6 [0,53–0,69] и статистически значимо отличается от значений в зоне неизмененного миокарда ЛЖ. Перфузионная объемная

КТ с пробой с АТФ с вычислением индекса РМП демонстрирует чувствительность в верификации ишемии миокарда ЛЖ 95%, специфичность – 84,91% в сопоставлении с результатами комплексного обследования (неинвазивные тесты и КАГ).

3. Полуколичественные показатели перфузии миокарда ЛЖ – индекс РМП и КТП – статистически не различаются в зонах дефектов перфузии миокарда ЛЖ у пациентов со стабильной ИБС с различной степенью изменений КА и у пациентов с ИБС при неизмененных КА (для индекса РМП $p = 0,3$, для КТП $p = 0,24$). Результаты объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ демонстрируют хорошую степень согласованности с результатами комплексного обследования в верификации ишемии миокарда ЛЖ, равную 0,785.

4. По данным перфузионной объемной КТ сердца с пробой с АТФ пациенты со стабильной ИБС и СД 2 типа по сравнению с пациентами без СД 2 типа отличаются увеличением количества сегментов гипоперфузии ($p = 0,029$) при сопоставимых показателях выраженности изменений КА, полуколичественных параметров перфузии миокарда ЛЖ, вычисленных в зонах гипоперфузии: индекс РМП ($p = 0,4$) и КТП ($p = 0,6$).

5. Сопоставление результатов объемной КТ сердца с пробой с АТФ у пациентов со стабильной ИБС с неизмененными КА и СД 2 типа с пациентами без СД 2 типа не выявило различий в частоте верификации ишемии миокарда ЛЖ ($p = 0,2$), количестве сегментов гипоперфузии ($p = 0,1$), значениях индекса РМП ($p = 0,2$) и КТП ($p = 0,3$), вычисленным в зонах гипоперфузии.

6. Объемная КТ сердца в сочетании с пробой с АТФ является новым оптимальным методом верификации ишемии миокарда ЛЖ у пациентов со стабильной ИБС при ангиографически неизмененных КА, так как провокация ишемии миокарда ЛЖ в этих случаях обусловлена снижением резерва коронарного кровотока на уровне микроциркуляторного русла в ответ на введение АТФ.

7. При наличии ишемии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ с пробой с АТФ, диагностированной визуально и по полуколичественным показателям, при нормальном значении ФРК (более 0,80) в месте стеноза изучаемой КА,

предполагается наличие повышенного сопротивления дистального микрососудистого русла, неадекватной вазодилатации в ответ на введение папаверина при измерении ФРК, ассоциированных с микрососудистой дисфункцией.

8. У пациентов со стабильной ИБС значения ИЛ-1β (0,38 [0,26–1,1] пг/мл) и ИЛ-6 (0,16 [0,11–0,2] пг/мл) сыворотки крови не превышают референсные пределы и не влияют на изменение полуколичественных показателей перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с пробой с АТФ. Уровень СРБ сыворотки крови в пределах 3,05 [0,6–5,4] мг/мл не влияет на частоту верификации ишемии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с пробой с АТФ у пациентов со стабильной ИБС ($p = 0,38$).

9. Однофакторный и многофакторный анализ методом логистической бинарной регрессии не выявил статистически значимого влияния традиционных факторов риска атеросклероза и маркеров воспаления на повышение риска выявления ишемии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с пробой с АТФ у пациентов со стабильной ИБС (для каждого из таких показателей, как пол, возраст, ИМТ, курение, наследственная отягощенность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, ГБ, уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также уровень СРБ, $p > 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью верификации ишемии миокарда ЛЖ рекомендуется проведение объемной КТ сердца по разработанному протоколу в две фазы – покоя и нагрузки – с инфузией АТФ с постоянной скоростью 0,16 мг/кг/мин при одномоментном введении РКП в противоположную локтевую вену.

2. Рекомендуется сопоставление трехмерных реконструкций КА с наложением полярных карт контрастирования и расчетом индекса РМП в каждом сегменте миокарда ЛЖ. При значении индекса РМП менее 0,7 следует считать выявленные изменения как ишемические при условии их отсутствия в фазу покоя.

3. Рекомендуется применять протокол объемной КТ сердца с пробой с АТФ в целях верификации ишемии миокарда ЛЖ при различной степени поражения КА и при

необструктивных изменениях КА, при отсутствии противопоказаний к введению АТФ. Объемная КТ с фармакологической пробой с АТФ – высокочувствительный и специфичный метод, который может успешно применяться, в том числе, для разрешения спорных и сомнительных случаев, связанных с оценкой перфузии миокарда ЛЖ, для принятия решения о тактике дальнейшего лечения пациента.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соболева Г.Н. Изучение перфузии миокарда методом объемной компьютерной томографии сердца, совмещенной с пробой с аденозинтрифосфатом, у пациентки с безболевой ишемией миокарда и атеросклерозом коронарных артерий / Г.Н. Соболева, С.А. Гаман, С.К, Терновой, Ю.А, Карпов, **А.А. Минасян,** М.А. Шария, В.Н. Шитов, В.М. Миронов // Терапевтический архив. – 2020. – 92 (4). – С. 76-79.

2. **Минасян А.А.** Безопасность и эффективность объемной компьютерной томографии сердца в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом в диагностике ишемической болезни сердца / **А.А. Минасян,** Г.Н. Соболева, С.А, Гаман, М.А. Шария, С.К. Терновой, Ю.А. Карпов // Кардиология. – 2020. – 60 (11). – С. 57-65.

3. **Минасян А.А.** Показатели объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с натрия аденозинтрифосфатом в диагностике стабильной ишемической болезни сердца / **А.А. Минасян,** С.А. Гаман, Г.Н. Соболева, С.К. Терновой, А.Н. Рогоза, Ю.А. Карпов // Кардиологический вестник. – 2021. – 16 (2). – С. 53-58.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	артериальное давление	ЛПНП	липопротеины низкой плотности
АТФ	аденозинтрифосфат	НМК	нарушение мозгового кровообращения
ГБ	гипертоническая болезнь	ОП	ослабление плотности
ДП	двойное произведение	РКП	рентгеноконтрастный препарат
ИБС	ишемическая болезнь сердца	СД	сахарный диабет
ИЛ-1β	интерлейкин-1β	СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ИЛ-6	интерлейкин-6	СРБ	С-реактивный белок
ИМ	инфаркт миокарда	ФК	функциональный класс
ИМТ	индекс массы тела	ФРК	фракционный резерв кровотока
Индекс РМП	индекс резерва миокардиальной перфузии	ЧСС	частота сердечных сокращений
ИП	индекс перфузии	ЭКГ	электрокардиография
КА	коронарные артерии	CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula
КАГ	коронарная ангиография	N	абсолютное число
КТ	компьютерная томография	NYHA	New York Heart Association
КТП	коэффициент трансмуральной перфузии	p	уровень статистической значимости
ЛЖ	левый желудочек	ROC	Receiver Operator Characteristic
ЛПВП	липопротеины высокой плотности	SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation