

на правах рукописи

Шавман

Маргарита Геннадьевна

**Количественная оценка миокардиального кровотока и
коронарного резерва методом позитронно-эмиссионной
томографии с ^{13}N -аммонием у пациентов с ИБС**

14.01.05 - кардиология

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

д.м.н., профессор, академик РАН

Бокерия Лео Антонович

доктор медицинских наук, профессор

Асланиди Ираклий Павлович

Официальные оппоненты:

Юшук Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической функциональной диагностики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Самойленко Людмила Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры радиотерапии и радиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Защита диссертации состоится «22» мая 2020 года в 15-00 часов на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 при ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ (121552, Москва, Рублевское шоссе 135, конференц-зал № 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ и на сайтах ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан «20» апреля 2020 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Газизова Д.Ш.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать лидирующее место среди причин смертности и инвалидизации населения во всем мире. Несмотря на снижение смертности от данных патологий за последние четыре десятилетия, в России за 2016 год ИБС стала причиной около 500 тысяч смертей и заняла первое место среди остальных факторов в этом рейтинге [ред. Оксенойт Г.К., 2017]. Таким образом, своевременная диагностика ИБС с целью предупреждения грозных осложнений этого заболевания является приоритетной задачей в медицине. Первостепенную роль в этом направлении играет достоверная оценка функциональной значимости стенозов коронарных артерий (КА).

Радионуклидные методы давно зарекомендовали себя как высокоинформативные, но основная доля исследований с их применением приходится на оценку перфузии миокарда в статическом режиме с полуколичественным анализом показателей [Шурупова И.В., 2011; Бокерия Л.А., 2019]. Попытки избежать ряда недостатков этих методик способствовали развитию нового направления: динамической позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с расчетом миокардиального кровотока (МК) в абсолютных величинах. Внедрение динамической ПЭТ, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с количественной оценкой МК, относится к началу 2000-х годов, однако в России эта методика используется лишь в двух ПЭТ-центрах [Рыжкова Д.В., 2012]. Полагают, что этот метод может превзойти статическую ПЭТ/КТ по диагностической точности в оценке функциональной значимости стенозов КА, помочь лечащему врачу в определении тактики ведения пациента и целесообразности реваскуляризации миокарда.

Цель исследования: изучить возможности метода динамической ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием с применением количественного анализа

кровотока миокарда в оценке функционального состояния коронарного русла у пациентов с ИБС.

Задачи

1. Определить пороговые значения коронарного резерва (КР) и миокардиального кровотока (МК) на нагрузке по данным динамической ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием, оптимальные для диагностики стенозов коронарных артерий с сужением просвета на 50% и более.

2. Сравнить информативность количественных показателей кровотока по данным ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием в диагностике ИБС и поражения отдельных коронарных артерий с полуколичественной методикой.

3. Определить наличие взаимосвязи между количественными показателями кровотока по данным ПЭТ/КТ и степенью стенозов коронарных артерий по данным инвазивной коронарографии (КГ), а также кальциевым индексом по данным низкодозного КТ-сканирования сердца.

4. Сравнить величины количественных показателей кровотока по данным ПЭТ/КТ у больных ИБС с различной выраженностью ишемии и тяжестью нарушений перфузии на нагрузке в группах, сформированных на основании полуколичественной оценки.

5. Оценить динамику изменений количественных и полуколичественных показателей кровотока после стентирования коронарных артерий.

Научная новизна. В настоящей работе впервые проведена многоплановая оценка результатов количественной оценки перфузии миокарда по данным динамической ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием при обследовании больных ИБС с различной тяжестью поражения коронарного русла. *Впервые:* разработан оптимальный протокол проведения динамической ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием; определены пороговые значения КР и МК на нагрузке, оптимальные для диагностики

стенозов коронарных артерий с сужением просвета на 50% и более; определена информативность динамической ПЭТ/КТ в диагностике ИБС; изучена взаимосвязь количественных ПЭТ-показателей у пациентов с различной степенью кальцификации и стенозирующего поражения коронарного русла; проведена оценка количественных и полуколичественных показателей кровотока по данным ПЭТ/КТ у пациентов с ИБС после стентирования КА.

Практическая значимость работы. Выявлена высокая диагностическая информативность динамической ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием (с расчетом количественных показателей КР и МК) в диагностике ИБС и стенозов отдельных коронарных артерий с сужением просвета на 50% и более, в ряде случаев превосходящая результаты полуколичественной оценки. Полученные результаты способствуют дифференциальной диагностике ИБС, выработке тактики ведения пациента, в том числе определения необходимости проведения реваскуляризации миокарда, а также помогают оценивать эффективность стентирования КА.

Положения, выносимые на защиту

1. Для диагностики стенозов коронарных артерий с сужением просвета на $\geq 50\%$ пороговыми величинами по данным динамической ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием для предлагаемого протокола сканирования и обработки данных являются: для коронарного резерва значение ≤ 2.5 , для миокардиального кровотока на нагрузке ≤ 2.09 мл/мин/г.

2. Коронарный резерв по данным динамической ПЭТ/КТ обладает более высокой чувствительностью и точностью в выявлении стенозов отдельных коронарных артерий с сужением просвета на $\geq 50\%$ по сравнению с полуколичественными показателями кровотока.

3. Комбинированная методика оценки перфузии миокарда с использованием количественных и полуколичественных показателей

кровотока существенно повышает чувствительность и точность метода ПЭТ/КТ в диагностике как ИБС, так и стенозов отдельных коронарных артерий $\geq 50\%$.

4. Количественные показатели кровотока по данным динамической ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием обратно пропорциональны величине стеноза коронарной артерии по данным инвазивной коронарографии и тяжести ишемии по данным полуколичественной оценки ПЭТ/КТ.

5. Количественные показатели кровотока по данным динамической ПЭТ/КТ с величиной коронарного кальция по данным низкодозной КТ не взаимосвязаны.

6. Успешное стентирование КА приводит к частичной или полной нормализации кровотока по данным количественных ПЭТ-показателей.

Реализация результатов работы. Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику ПЭТ-центра ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ и могут быть рекомендованы к применению в работе других ПЭТ-центров, в практике кардиологических и кардиохирургических центров Российской Федерации. Выполнение исследования входит в рамки комплексной темы «Разработка и внедрение новых технологий радионуклидной диагностики ишемических и воспалительных заболеваний сердца и сосудов» (115-021-210-142). Руководители комплексной темы: д.м.н., профессор, академик РАН Л.А. Бокерия, д.м.н., профессор И.П. Асланиди.

Апробация материалов диссертация и публикации. Материалы работы доложены и обсуждены на объединенной конференции отдела ядерной диагностики, рентгенодиагностического отдела, отделения реабилитации больных ИБС и отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» от 26 июня 2019 года (протокол № 10). Результаты исследования также доложены на отечественных и международных конференциях.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 16 работ, из них 4 статьи (3 в отечественных журналах из списка ВАК и 1 в международном электронном журнале), 12 тезисов в материалах международных (4) и всероссийских (8) конференций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Основные научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют паспорту специальностей 14.01.05 – «кардиология» и 14.01.13 – «лучевая диагностика, лучевая терапия», а также области исследования согласно п.1.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение), выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего в себя 159 источников: 21 отечественных и 138 зарубежных. Диссертация изложена на 173 страницах, иллюстрирована 30 рисунками, 7 схемами, 14 графиками и 28 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных. В исследование включены 122 пациента: 102 – группа ИБС ($63,6 \pm 9,8$ лет), 20 – практически здоровые лица группы контроля. Критерием включения в первую группу являлось наличие ИБС, обусловленной атеросклерозом коронарных артерий (КА), подтвержденным данными инвазивной КТ, с сужением просвета сосуда $\geq 50\%$. Критерии исключения из исследования: острый коронарный синдром менее чем за 2 месяца до исследования, операции шунтирования КА в анамнезе, гемодинамически значимая клапанная патология сердца,

кардиомиопатии, выраженная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), обширные трансмуральные рубцовые изменения миокарда ЛЖ, нарушения ритма и проводимости сердца высоких градаций, ФВ ЛЖ <40%, бронхиальная астма. У большинства пациентов 1 группы превалировала клиника стенокардии (n=66; 65%), в 14% (n=14) – одышка. У 15 (15%) больных в анамнезе был нетрансмуральный ИМ, у 46 (45%) - операции стентирования КА. У 28 (27%) больных регистрировались нарушения ритма сердца. Сократительная функция ЛЖ сохранена у всех больных (ФВ ЛЖ = $60,6 \pm 5,9\%$). Среди факторов риска артериальная гипертензия отмечалась у 92% (n=94), ожирение у 37% (n=38) и сахарный диабет у 29% (n=30) больных. У лиц группы контроля (n=20, $57,0 \pm 9,3$ лет) патология со стороны сердечно-сосудистой системы и КА исключена; у 7 (35%) из них отмечалось ожирение.

Всем пациентам выполнены стресс-ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием в динамическом и статическом режимах и инвазивная КГ. Стеноз по данным КГ считали значимым при сужении просвета КА $\geq 50\%$

Методы исследования. ПЭТ/КТ миокарда с РФП « ^{13}N -аммоний» проводили в два этапа - на фоне фармакологической пробы с аденозинтрифосфатом натрия (АТФ) и в покое. Подготовка пациента была стандартной для данного типа исследований. Сканирование выполняли на гибридной системе ПЭТ/КТ «Biograph-64» TruePoint (Siemens). Сбор данных в динамическом режиме осуществляли по программе List Mode. Визуальную и полуколичественную оценки перфузии миокарда проводили по 17-сегментной полярной диаграмме ЛЖ с расчетом полуколичественных показателей: суммарного балла нагрузки и покоя (SSS и SRS) и показателя выраженности ишемии (SDS). Количественную оценку выполняли при помощи программы “Carimas 2.9”, рассчитывали величину МК на нагрузке (МК_Н) и в покое в абсолютных единицах

(мл/мин на 1 грамм ткани миокарда) для отдельных сегментов ЛЖ, для каждого из трех коронарных бассейнов и глобальную величину для всего ЛЖ. Кроме того, рассчитывали показатель КР, который является безразмерной величиной и определяется как отношение МК на нагрузке к МК в покое. *Инвазивная коронарография* (КГ) выполнена по методике М. Judkins на базе отделения рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева на ангиографических установках «Philips» (Голландия), «XRE» (США) и «Innova GE» (США).

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью программ SPSS 13.0 и MedCalc online.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Определение оптимальных пороговых величин количественных ПЭТ-показателей КР и МК_н - для диагностики стенозов коронарных артерий $\geq 50\%$. С этой целью проведен ROC-анализ, в который вошли 68 больных с ИБС и 20 лиц контрольной группы. Всего проанализированы 197 артерий, 60 из которых - интактные КА 20 лиц группы контроля, и 137 – артерии с наличием значимых ($\geq 50\%$) стенозов больных ИБС. Построены ROC-кривые с очень хорошим качеством моделей: AUC для КР (0,89; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,84-0,94, $p < 0,001$) и МК на нагрузке (0,86; 95% ДИ 0,81-0,92, $p < 0,001$), (рис. 1).

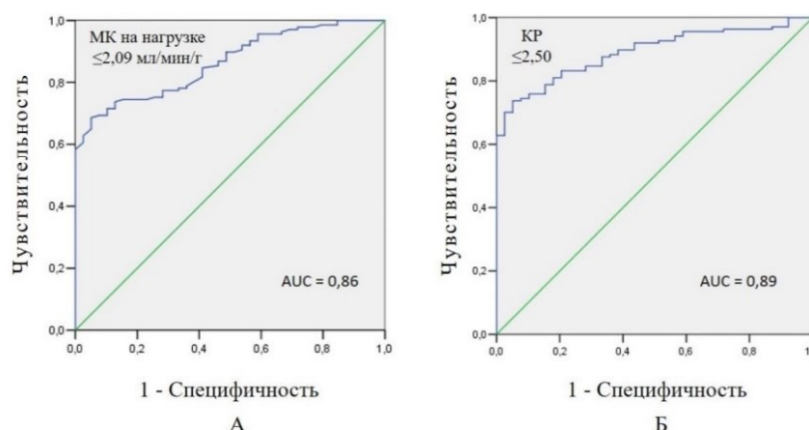


Рисунок 1. Диагностическая точность метода в выявлении стенозов коронарных артерий на основании величины регионарного миокардиального кровотока (МК) на нагрузке (А) и регионарного коронарного резерва (КР) (Б) методом построения ROC-кривых.

По данным ROC-анализа определены оптимальные пороговые значения величин: $МК_H \leq 2,09$ мл/мин/г и $КР \leq 2,50$. Чувствительность и специфичность этих величин для диагностики стенозов КА $\geq 50\%$ составили 72% и 90% для $МК_H$ и 74% и 95% для КР, соответственно.

Сравнение диагностической значимости количественной и полуколичественной оценок – $МК_H$, КР и перфузии миокарда по данным ПЭТ/КТ в диагностике ИБС и в выявлении значимых стенозов отдельных коронарных артерий. В анализ включены 102 пациента с ИБС и 20 здоровых лиц. У 63 (62%) из 102 больных ИБС при КГ выявлены стенозы 75-100%, у 39 (38%) - стенозы 50-74%.

На первом этапе сопоставлены возможности количественной оценки $МК_H$, КР и полуколичественной оценки перфузии миокарда в диагностике ИБС, обусловленной коронарным атеросклерозом, у отдельно взятого пациента. При анализе данных у всей группы больных ИБС со стенозами КА 50-100%, чувствительность, специфичность, ППЦ, ОПЦ, точность показателя $МК_H \leq 2,09$ в диагностике поражения КА составили 74%, 75%, 94%, 36% и 74% соответственно, и показателя $КР \leq 2,50$ – 69%, 100%, 100%, 38% и 74% соответственно. При полуколичественной оценке перфузии эти же показатели составили: для SSS – 75%, 50%, 89%, 29% и 71% и для SDS – 79%, 70%, 93%, 40% и 78% соответственно. *Ложноотрицательные результаты* при использовании величины $КР \leq 2,50$ определялись у 32/102 (31%) больных ИБС, у 25 из них стенозы были пограничными (50-74%), и могли быть функционально не значимыми. *Ложноположительных результатов* по показателю КР выявлено не было.

По данным полуколичественного анализа перфузии *ложноотрицательные результаты* по показателю ишемии (SDS) отмечались у 21/102 (21%) пациента, у 16 из них были только пограничные стенозы, которые могли быть функционально не значимыми. *Ложноположительные результаты* выявлены у 6/20 (30%) больных, у 5 из них дефект перфузии (ДП) по заднебоковой стенке ЛЖ обусловлен особенностями распределения ^{13}N -аммония, и у 1 пациента – ДП в области верхушки ЛЖ, вероятно, связан с более тонким миокардом в данной зоне и является анатомической особенностью.

Учитывая то, что во всей группе с ИБС достаточная часть представлена пациентами с пограничными стенозами, функциональная значимость которых неоднозначна, на втором этапе был проведен *анализ в подгруппе больных ИБС без пограничных стенозов, у которых определялся, как минимум, один стеноз $\geq 75\%$* . При анализе данных у этой группы больных ИБС специфичность показателя $\text{МК}_\text{Н} \leq 2,09$ в диагностике поражения КА не менялась, однако, чувствительность, ППЦ, ОПЦ и точность возрастали и составили 92%, 92%, 75% и 88% соответственно; чувствительность, ППЦ, ОПЦ точность показателя $\text{КР} \leq 2,50$ составили: 89%, 100%, 74% и 92% соответственно. При полуколичественной оценке перфузии чувствительность, специфичность, ППЦ, ОПЦ и точность для SSS и SDS составили 92% и 92%; 85% и 91%; 67% и 74%; 82% и 87%, соответственно.

Далее сравнили возможности количественной оценки $\text{МК}_\text{Н}$, КР и полуколичественной оценки перфузии миокарда по данным ПЭТ/КТ в диагностике значимых стенозов отдельных коронарных артерий. Всего проанализированы 366 коронарных бассейна, из них 200 КА со стенозами 50-100% и 166 - интактных, в том числе 60 артерий лиц группы контроля. Положительным результатом при использовании

количественной методики считали снижение регионарных величин $МК_H \leq 2,09$ мл/мин/г и $KP \leq 2,50$ в отдельно взятом коронарном бассейне. Чувствительность, специфичность, ППЦ, ОПЦ и точность показателя $МК_H$ в диагностике поражения $\geq 50\%$ отдельной КА составили 65%, 71%, 73%, 62% и 67% соответственно; показателя KP : 65%, 80%, 80%, 65% и 72% соответственно. Для полуколичественных показателей перфузии: SSS – 57%, 80%, 77%, 61% и 67% и SDS – 56%, 81%, 78%, 60% и 67% соответственно.

Ложноотрицательные результаты при использовании в качестве критерия величины KP были отмечены для 71 (35%) артерии. В 56 из них определялись пограничные стенозы 50-74%, в 15 – стенозы 75-100%. *Ложноположительные* результаты получены для 33 (20%) КА. В 25 случаях, возможно, вследствие диффузного снижения KP , обусловленного микроваскулярной дисфункцией (МВД), в 8 случаях - возможно, вследствие синдрома «обкрадывания» при наличии более значимого стеноза в соседнем бассейне, либо вследствие несовпадения между индивидуальной анатомией КА и стандартной полярной диаграммой, вследствие чего происходит смещение бассейнов КА.

Ложноотрицательные результаты полуколичественного параметра перфузии - SDS, отражающего преходящую ишемию, определялись для 89 (44%) артерий, из них для 69 - с пограничными стенозами 50-74%. Отсутствие ишемии в бассейнах 20 КА со стенозами 75-100%, вероятно, объясняется хорошо развитым коллатеральным кровоснабжением. *Ложноположительные* результаты при оценке SDS определялись в 31 артерии (19%). В 23 случаях ДП определялся по заднебоковой стенке ЛЖ, в 5 случаях - в области верхушки, объяснения чему приведены выше.

Аналогичный анализ проведен для артерий только с выраженными стенозами 75-100%. Анализу подлежали бассейны 209 коронарных

артерий, среди которых 99 со стенозами $\geq 75\%$ и 110 интактных, в том числе 60 артерий здоровых лиц. Чувствительность, специфичность, ППЦ, ОПЦ и точность в выявлении значимого стеноза (75-100%) отдельно взятой КА при использовании в качестве диагностического критерия величины $МК_H$ составили 85%, 71%, 72%, 84% и 78% соответственно. При этом специфичность в сравнении со всей группой ИБС существенно не менялась. Для величины КР, как и ранее, аналогичные показатели были несколько выше и составили 85%, 80%, 79%, 85% и 82% соответственно. При полуколичественной оценке для показателя SSS чувствительность, специфичность, ППЦ, ОПЦ и точность составили 82%, 80%, 79%, 83% и 81%, для SDS – 80%, 85%, 82%, 82% и 82% соответственно.

Комбинированная методика применения количественных и полуколичественных показателей кровотока. Положительным результатом в диагностике коронарного атеросклероза в одном из трех коронарных бассейнов при ИБС и диагностике отдельных коронарных стенозов в каждом коронарном бассейне считали: снижение регионарного КР до $\leq 2,50$ и/или наличие обратимого ДП ($SDS \geq 2$). При наличии обратимого ДП перфузии по заднебоковой стенке или верхушке ЛЖ и нормальной величине КР результат считали отрицательным.

Диагностическая значимость комбинированной методики оценки перфузии миокарда в диагностике ИБС. Диагностическую значимость комбинированной методики определяли у 102 больных ИБС с выраженными 75-100% ($n=63$) и пограничными стенозами 50-74% ($n=39$) КА и у лиц группы контроля ($n=20$). Чувствительность, специфичность, ППЦ, ОПЦ и точность комбинированного подхода в диагностике ИБС, обусловленной коронарным атеросклерозом (стенозы $\geq 50\%$), составили 83%, 100%, 100%, 54% и 86% соответственно (график 1). По данным комбинированной методики ложноотрицательные результаты получены

лишь у 17 (17%) из 102 больных ИБС, в том числе у 16 – с пограничными (50-74%) стенозами КА. Ложноположительных результатов не было.



График 1. Диагностическая значимость различных ПЭТ/КТ методик оценки кровотока и перфузии миокарда при ИБС (стенозы 50-100%). КР - регионарный коронарный резерв; SDS - суммарный балл ишемии; КР + SDS - комбинированный подход.

Диагностическую значимость комбинированной методики в диагностике стенозов отдельных КА (50-100%) определяли у 102 больных ИБС (n=306 КА) и 20 здоровых лиц (n=60 КА). Чувствительность, специфичность, ППЦ, ОПЦ и точность комбинированного подхода были выше в сравнении со стандартным и составили 78%, 80%, 82%, 75% и 79% соответственно (график 2).



График 2. Диагностическая значимость различных ПЭТ/КТ методик оценки кровотока и перфузии миокарда в диагностике стенозов отдельных коронарных артерий 50-100%.

Ложноотрицательные результаты выявлены в 45 (23%) из 200 стенозированных КА, из них более чем в половине случаев (28/45) – с пограничными стенозами 50-74%, и в 17 КА – со стенозами 75-100% с хорошо развитым коллатеральным кровоснабжением. **Ложноположительные результаты** (снижение КР), получены в 33 (20%) из 166 интактных КА. В 25 артериях эти результаты определялись у пациентов, принадлежащих к группе диффузного снижения КР (19

пациентов), и могут быть связаны с наличием МВД. В 8 случаях - возможно, вследствие причин, о которых сказано выше.

Клинический пример. Б-ная Ц., 69 лет, с диагнозом: ИБС, стенокардия напряжения 2 ФК. Данные КГ: ПМЖВ - пролонгированный стеноз 90%, ОВ – стеноз 70% в проксимальной трети, ПКА - окклюзия в проксимальной трети, далее заполняется по внутрисистемным перетокам (рис. 2А). Данные *стресс-ПЭТ/КТ* с полуколичественным анализом перфузии: визуализируется ишемия общей площадью 20-22%, выраженная в бассейнах ПМЖВ и ПКА, незначительная - в бассейне ОВ (рис. 2В). Незначительное снижение перфузии по боковой стенке ЛЖ могло быть обусловлено как стенозом в ОВ (его значимость являлась спорной), так и особенностями метаболизма ^{13}N -аммония. По данным *динамической стресс-ПЭТ/КТ* выявлено снижение КР во всех трех коронарных бассейнах: в ПМЖВ до 1.37, в ОВ - 2.46, в ПКА - 1.52, при норме ≤ 2.50 , что подтверждает функциональную значимость стенозов трех КА, в том числе в ОВ (рис. 2Б).

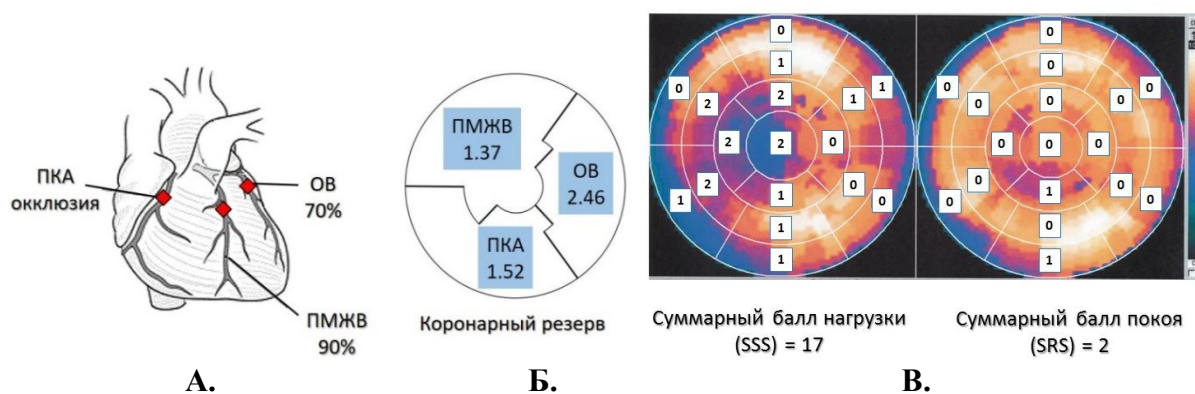


Рисунок 2. Данные коронарографии (А), количественной оценки кровотока (Б) и полуколичественной оценки перфузии миокарда по данным ПЭТ/КТ (В).

Возможности количественных показателей кровотока в оценке тяжести коронарного атеросклероза и нарушений перфузии миокарда ЛЖ у больных ИБС. Характеристика количественных показателей кровотока по данным ПЭТ/КТ у пациентов с ИБС. Анализу подлежали все КА (n=306) 102 больных ИБС. 200 из них имели значимое сужение

просвета ($\geq 50\%$) и 106 были интактными или малоизмененными (стенозы $\leq 40\%$). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика количественных показателей пациентов с ИБС и здоровых лиц.

	КА пациентов с ИБС (n=306)		Значение р	КА здоровых пациентов (n=60)	Значение р
	КА со стенозом 50-100%	Интактные КА (стеноз 0-40%)			
Количество КА	200	106	–	60	–
Регионарный МК на нагрузке (мл/мин/г)	1,87 [1,29; 2,42]*	2,27 [1,85; 2,71]**	< 0,001	2,66 [2,26; 3,07]	* < 0,001 ** < 0,001
Регионарный КР	2,14 [1,64; 2,83]*	2,89 [2,20; 3,39]**	< 0,001	3,45 [3,01; 4,12]	* < 0,001 ** < 0,001

Примечание. КА – коронарная артерия; МК – миокардиальный кровоток; КР – коронарный резерв; р – достоверность различий.

КР значимо различался ($p < 0,001$) у пациентов с ИБС с различной степенью сужения просвета КА. В бассейне КА со стенозами $\geq 50\%$ значения КР были ниже (2,14 [1,64; 2,83]), чем для КА больных ИБС без стенозов (2,89 [2,20; 3,39]) и значимо ниже при сопоставлении со здоровыми лицами ($p < 0,001$).

Анализ КР и МК у пациентов с ИБС с различной степенью стенозов коронарных артерий проводили в двух подгруппах больных ИБС и у 20 здоровых лиц с интактными КА (n=99). Первую подгруппу составили 63 пациента с ИБС со значимыми стенозами КА $\geq 75\%$ (75%-100%, n=99), вторую – 39 больных с максимальным стенозом 50%-74%, n = 101). Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика количественных ПЭТ-показателей пациентов с ИБС в зависимости от выраженности коронарного стеноза, а также здоровых лиц.

Бассейн КА с максимальным стенозом	Стеноз КА 75-100% (n=99)	Стеноз КА 50-74% (n=101)	Значение р	Норма (n=60)	Значение р
Регионарный МК на нагрузке (мл/мин/г)	1,39 [1,11; 1,92]*	2,26 [1,79; 2,72]**	< 0,001	2,66 [2,26; 3,07]	* < 0,001 ** < 0,001
Регионарный КР	1,79 [1,36; 2,26]*	2,68 [2,08; 3,22]**	< 0,001	3,45 [3,01; 4,12]	* < 0,001 ** < 0,001

КР был значимо ниже ($p < 0,001$) в первой подгруппе (1,79 [1,36; 2,26]) по сравнению со второй - с пограничными стенозами (2,68[2,08;3,22]), а также здоровыми лицами (3,37 [2,97;3,99]). КР в подгруппе с

пограничными стенозами был значимо ниже ($p < 0,001$), чем у здоровых лиц (табл. 2).

Зависимость количественных показателей МК и КР от величины стеноза коронарных артерий оценивали у больных ИБС ($n=102$) с сужением просвета КА 30-100% ($n=215$), артерии без стенозов были исключены ($n=91$). Между величиной $МК_H$ и степенью коронарного стеноза была выявлена значимая средняя отрицательная корреляционная связь ($p < 0,001$), коэффициент корреляции Спирмена $\rho = -0.49$; между величиной КР и степенью стеноза КА – значимая ($p < 0,001$) высокая отрицательная корреляционная связь ($\rho = -0.55$).

Зависимость количественных показателей кровотока от величины коронарного кальциевого индекса по данным ПЭТ/КТ оценивали для 147 КА у 49 больных ИБС, которым выполнена динамическая стресс-ПЭТ/КТ с КТ-сканированием для расчета кальциевого индекса (КИ) в КА. Величины $МК_H$ и КР оценивали во всех трех бассейнах КА, а также в бассейне отдельной КА. По данным корреляционного анализа выявлено отсутствие взаимосвязи между суммарным КИ и каждым из глобальных ПЭТ-показателей ($МК_H$ и КР), а также между КИ и каждым из регионарных ПЭТ-показателей $МК_H$ и КР.

Сопоставление количественных показателей кровотока в группах пациентов с различной степенью нарушений перфузии по данным полуколичественной ПЭТ/КТ. Взаимосвязь количественных показателей кровотока $МК_H$ и КР, величины ДП при нагрузке (SSS, баллы) и степени выраженности ишемии (SDS) оценивали у 102 больных ИБС. По данным полуколичественной оценки нормальное распределение перфузии (SSS=0-3) было у 20 пациентов, незначительные нарушения (SSS=4-8) выявлялись у 31 пациента, умеренные (SSS=9-13) – у 14 и выраженные (SSS $\geq$ 14) – у 37 обследованных. Величина КР была значимо ниже ($p < 0,001$) у больных с

выраженными нарушениями (1,64 [1,28; 1,89]) в сравнении с пациентами с незначительными нарушениями (2,66 [1,85; 3,23]) и нормой (2,94 [2,28; 3,39]). У больных с умеренными нарушениями перфузии КР был значимо ниже в сравнении с незначительными нарушениями ($p = 0,023$).

При сопоставлении величин КР и МК_Н и выраженности ишемии (SDS) была применена градация обратимых нарушений перфузии, согласно которой незначительная ишемия или ее отсутствие (SDS=0-4) определялись у 36/102 пациентов, умеренная ишемия (SDS=5-8) – у 23/102 и выраженная (SDS $\geq$ 9) – у 43/102 больных ИБС. Величина КР была значимо ниже ($p < 0,001$) при выраженной ишемии (1,64 [1,31; 1,93]) по сравнению с умеренной (2,25 [1,71; 2,83]) и незначительной ишемией (2,83 [2,09; 3,41]). При умеренной ишемии получены более низкие значения КР в сравнении с незначительной ишемией ($p < 0,05$). Похожие результаты получены для МК_Н: его величина был значимо ниже в группе с выраженной ишемией (1,29 [1,06; 1,75] мл/мин/г) по сравнению с умеренной (1,77 [1,39; 2,16] мл/мин/г, $p < 0,01$) и незначительной ишемией (2,38 [1,86; 2,94] мл/мин/г, $p < 0,001$). Таким образом, МК_Н и КР подтвердили значимые различия у пациентов с различной тяжестью ишемии или ее отсутствием.

Анализ количественных и полуколичественных ПЭТ-показателей кровотока и перфузии миокарда у пациентов после реваскуляризации. Проанализированы показатели КР, МК_Н, SSS и SDS, полученные при ПЭТ/КТ у 13 больных ИБС до и после стентирования КА. Величина регионарного КР значимо повышалась с 1,66 [1,48; 2,12] до 2,81 [2,03; 3,04], ($p < 0,001$) в КА, в которые были установлены стенты. В других стенозированных артериях, в которые стенты не были имплантированы, значимого изменения величины КР не выявлено ($p > 0,05$). Аналогичная ситуация характерна для величины регионарного

МК_н (табл. 3). При оценке величин КР и МК_н для всего миокарда ЛЖ выявлено значимое улучшение глобальных показателей после стентирования, которое сопровождалось значимым уменьшением ишемии, по данным полуколичественных показателей SSS и SDS ($p < 0,01$), (табл.4).

Таблица 3. Регионарные показатели кровотока группы ИБС до и после стентирования КА.

Регионарные показатели	КА с установкой стентов			КА с наличием стенозов, но без установки стентов		
	До стентирования, n=15	После стентирования, n=15	Значение р	До стентирования других КА, n=11	После стентирования других КА, n=11	Значение р
КР	1,66 [1,48; 2,12]	2,81 [2,03; 3,04]	< 0,001	2,06 [1,74; 2,47]	2,56 [2,16; 3,12]	> 0,05
МК нагрузки (мл/мин/г)	1,11 [0,9; 1,29]	1,76 [1,28; 2,13]	< 0,01	1,26 [1,12; 1,41]	1,39 [1,22; 2,0]	> 0,05

Таблица 4. Глобальные показатели кровотока пациентов с ИБС до и после стентирования КА.

	Пациенты до стентирования КА, n=15	Пациенты после стентирования КА, n=15	Достоверность различий (р)
КР глобальный	1,99 [1,79; 2,18]	2,79 [2,3; 2,94]	< 0,01
МК нагрузки глобальный, мл/мин/г	1,41 [1,2; 1,66]	1,87 [1,36; 2,27]	< 0,01
SSS, баллы	19 [15,5; 27]	7 [5; 16]	< 0,01
SDS, баллы	14 [10,5; 19]	6 [3; 7]	< 0,01

Таким образом, после стентирования в обследуемой группе больных ИБС, в целом, определяется положительная динамика, которая проявляется в параллельном увеличении КР и уменьшении и/или отсутствии ишемии.

ВЫВОДЫ

1. Динамическая ПЭТ/КТ с ¹³N-аммонием является точным неинвазивным количественным методом диагностики ИБС (точность 74%). При пороговой величине стеноза коронарной артерии $\geq 50\%$ коронарный резерв является более специфичным (100%), но менее чувствительным показателем, по сравнению с полуколичественными показателями ишемии (79% и 70% соответственно).

2. В диагностике стенозов отдельно взятых коронарных артерий регионарный КР по информативности превосходит регионарный МК на

нагрузке и позволяет диагностировать стенозы $\geq 50\%$ с чувствительностью 65%, специфичностью 80% и точностью 72%. Полуколичественная методика обладает сопоставимой специфичностью (80-81%), но более низкой чувствительностью (56%).

3. Комбинированная методика оценки перфузии миокарда с использованием количественных и полуколичественных показателей кровотока существенно повышает информативность метода ПЭТ/КТ в диагностике как ИБС, так и стенозов отдельных коронарных артерий $\geq 50\%$. В диагностике ИБС чувствительность увеличивается до 83% и точность – до 86%, при сохранении 100% специфичности.

4. Выявлена отрицательная статистически значимая корреляционная взаимосвязь между количественными ПЭТ-показателями кровотока и степенью стенозов коронарных артерий. Существенной взаимосвязи между выраженностью кальциноза коронарных артерий и снижением коронарного резерва и миокардиального кровотока на нагрузке не выявлено.

5. По данным динамической ПЭТ/КТ регионарные количественные показатели (КР и МК на нагрузке) значимо ниже ($p < 0,001$) в группе пациентов со стенозами $\geq 75\%$ по сравнению с группой пациентов со стенозами 50-74% и здоровыми пациентами. Также указанные регионарные показатели значимо ниже ($p < 0,001$) в интактных коронарных артериях больных ИБС по сравнению с группой здоровых пациентов.

6. Регионарные количественные показатели кровотока (КР и МК на нагрузке) значимо различаются у пациентов с выраженной, умеренной и незначительной ишемией, оцененной с помощью стандартных полуколичественных критериев. При этом большинство пациентов с незначительной ишемией имеют нормальные показатели резерва.

7. После успешного стентирования коронарных артерий происходит частичная или полная нормализация количественных ПЭТ-показателей кровотока (КР, МК нагрузки), а также их параллельное улучшение с полуколичественными показателями (SDS, SSS). При этом регионарные количественные показатели способствуют более точной оценке изменений в отдельных коронарных бассейнах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Динамическую стресс-ПЭТ/КТ с количественным анализом миокардиального кровотока и коронарного резерва следует рекомендовать пациентам с предполагаемой ИБС или возвратом стенокардии после стентирования для выявления ишемии, особенно при подозрении или наличии многососудистого поражения коронарного русла.

2. Для повышения точности диагностики ИБС и стенозов отдельных коронарных артерий $\geq 50\%$ рекомендуется использовать комбинированную методику оценки перфузии миокарда, учитывающую как полуколичественные, так и количественные показатели кровотока.

3. Пороговыми значениями по данным динамической ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием для предлагаемого протокола сканирования и обработки данных для оптимальной диагностики стенозов коронарных артерий с сужением просвета на 50% и более являются КР $\leq 2,50$ и МК на нагрузке $\leq 2,09$ мл/мин/г.

4. В сомнительных случаях при снижении накопления ^{13}N -аммония по заднебоковой стенке или верхушке ЛЖ по данным полуколичественной оценки перфузии миокарда с целью дифференцирования причины снижения накопления целесообразно использование количественного анализа. При нормальных значениях коронарного резерва визуальное снижение накопления ^{13}N -аммония следует расценивать как особенность его обмена по заднебоковой стенке ЛЖ или анатомическую особенность

в виде более тонкого миокарда в области верхушки.

5. Количественные ПЭТ-показатели кровотока способны объективно отражать эффективность реваскуляризации миокарда и могут являться дополнительным критерием наличия или отсутствия положительной динамики перфузии после интервенционных вмешательств.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шавман М.Г., Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Шурупова И.В., Екаева И.В. Оценка тяжести больных ИБС методом динамической стресс-ПЭТ/КТ с N^{13} -аммонием с применением абсолютных величин миокардиального кровотока и коронарного резерва. Сборник тезисов Юбилейного конгресса российского общества рентгенологов и радиологов 2016: 28.
2. Шавман М.Г., Шурупова И.В., Рогова Т.В., Асланиди И.П. ПЭТ миокарда у ребенка с синдромом Бланда-Уайта-Гарланда: диагностика рубцовых и обратимых ишемических изменений левого желудочка. Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2014; 15 (2): 44-50.
3. Шавман М.Г., Асланиди И.П., Бокерия Л.А., Шурупова И.В., Деревянко Е.П., Екаева И.В. Использование абсолютных величин миокардиального кровотока и коронарного резерва по данным динамической стресс-ПЭТ/КТ с N^{13} -аммонием при оценке тяжести больных с ИБС. «Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания», 2016; 17 (6): 205.
4. Шавман М.Г., Асланиди И.П., Бокерия Л.А., Шурупова И.В., Деревянко Е.П. Оценка функциональной значимости стенозов коронарных артерий у больных ИБС методом динамической стресс-ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием с применением абсолютных величин миокардиального кровотока и коронарного резерва. «Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания», 2017; 18 (3): 152.
5. Shavman M.G., Bokeria L.A., Aslanidis I.P. Dynamic ^{13}N -ammonia stress-PET/CT possibilities in the detection of functionally significant coronary artery

stenoses using absolute values of a myocardial blood flow and coronary flow reserve. Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine. The 2nd International Symposium October 2017: Book of Abstracts, 2017: 389-391.

6. Shavman M.G., Aslanidis I.P., Shurupova I.V. Assessment of the functional significance of coronary artery stenoses in patients with CAD using dynamic stress PET/CT with ^{13}N -ammonium with the use of absolute values of myocardial blood flow and coronary flow reserve. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2017: 44; P. S300; OP-506.

7. Шавман М.Г., Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Шурупова И.В., Деревянко Е.П. Использование абсолютных величин миокардиального кровотока и коронарного резерва по данным динамической стресс-ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием в оценке функциональной значимости стенозов коронарных артерий у больных ИБС. Сборник тезисов конгресса российского общества рентгенологов и радиологов. 2017: 30-31.

8. Шавман М.Г., Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Шурупова И.В., Деревянко Е.П., Екаева И.В., Котляров А.А. Количественная неинвазивная оценка миокардиального кровотока и коронарного резерва методом динамической стресс-ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием в диагностике функциональной значимости стенозов коронарных артерий. Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2017; 18 (5): 489-500.

9. Shavman M.G., Bockeria L.A., Aslanidi I.P., Shurupova I.V., Trifonova T.A., Ekaeva I.V. Detection of functional significance of coronary stenoses using dynamic ^{13}N -ammonia stress-PET/CT with absolute values of myocardial blood flow and coronary flow reserve. KnE energy & physics, pages 52-57.

10. Шавман М.Г., Асланиди И.П., Шурупова И.В., Трифонова Т.А., Катунина Т.А. Диагностическая значимость коронарного резерва по данным ПЭТ/КТ в диагностике гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Материалы V международного конгресса и школы для врачей «Кардиоторакальная радиология», 23-24 марта 2018: 9-11.

- 11.** Shavman M.G., Bockeria L.A., Aslanidis I.P., Shurupova I.V., Trifonova T.A. Diagnostic value of quantitative PET/CT measures of myocardial blood flow and coronary flow reserve for the assessment of hemodynamic significance of coronary stenosis. The 26th Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery. Lectures, abstracts. 2018: 389.
- 12.** Shavman M.G., Bockeria L.A., Aslanidis I.P., Shurupova I.V., Trifonova T.A. Diagnostic performance of quantitative ¹³N-ammonia PET/CT measures of coronary flow reserve and myocardial blood flow for the assessment of functional significance of coronary stenosis. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2018) 45 (Suppl 1): S1-S844, E-PW119.
- 13.** Шавман М.Г., Асланиди И.П., Шурупова И.В. Сопоставление информативности количественной и полуколичественной оценок перфузии миокарда по данным ПЭТ/КТ в диагностике ИБС. Материалы VI конгресса «Кардиоторакальная радиология», 2019: 175-176.
- 14.** Шавман М.Г., Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Шурупова И.В., Екаева И.В. Влияние степени стеноза и кальцификации коронарных артерий на коронарный резерв. «Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания», 2019; 20 (5): 140.
- 15.** Шавман М.Г., Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Шурупова И.В., Трифонова Т.А., Екаева И.В. Информативность количественных показателей миокардиального кровотока и коронарного резерва по данным ПЭТ/КТ с ¹³N-аммонием в оценке функциональной значимости стенозов коронарных артерий. Креативная кардиология. 2019; 13 (1):17-27.
- 16.** Шавман М.Г., Асланиди И.П., Шурупова И.В. Оценка коронарной гемодинамики по данным ПЭТ/КТ с применением величин миокардиального кровотока и коронарного резерва. XIII национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2019»: 43.