

на правах рукописи

ШАХОВА АНЖЕЛИКА АНДРЕЕВНА

Оценка коронарной недостаточности у пациентов с многососудистым и окклюзирующим атеросклеротическим поражением коронарного русла по данным позитронно-эмиссионной томографии миокарда

3.1.20. Кардиология

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Научные руководители:

д.м.н., профессор, академик РАН
доктор медицинских наук

Голухова Елена Зеликовна
Шурупова Ирина Владимировна

Официальные оппоненты:

Гиляревский Сергей Руджерович - доктор медицинский наук, ведущий научный сотрудник "Российского геронтологического научно-клинического центра" (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России ОСП РГНКЦ).

Аншелес Алексей Аркадьевич - доктор медицинский наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ ФГБУ "НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова " Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «16» февраля 2024 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.038.01 при ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (121552, Москва, Рублевское шоссе 135, конференц-зал No 2).

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

Автореферат разослан «12» января 2024 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.038.01
доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться ведущей причиной смертности в экономически развитых странах. Последние стандарты ведения пациентов с ИБС и успехи в лечении ее острых форм привели к изменению клинического, а точнее, ангиографического профиля пациента с ИБС (увеличение доли пациентов с диффузным атеросклеротическим поражением коронарного русла); возросло число больных, подвергшихся реваскуляризации.

На сегодняшний день для принятия клинических решений недостаточно информации только о структурных изменениях коронарных артерий (КА). В большинстве случаев требуется дополнительная функциональная оценка выявленных анатомических изменений [Knuuti J, 2019]. Одним из наиболее информативных неинвазивных способов диагностики ишемии является радионуклидное сканирование, позволяющие визуализировать перфузию миокарда с использованием радионуклидных индикаторов, аккумуляция которых в миокарде происходит непосредственно на клеточном уровне. Однако, при многососудистом поражении (МС) данной методике свойственен ряд ограничений, вследствие чего возрастает доля ложноотрицательных результатов теста. Эти ограничения становятся особенно очевидными, если цель обследования заключается в оценке истинного объема ишемии, а не только в диагностике ИБС. Отметим, что трудности, возникающие при диагностике данного состояния, являются широко обсуждаемой проблемой в отечественной и зарубежной литературе.

С целью избежать ряда недостатков и слабых сторон методик, основанных на относительной оценке перфузии, были предприняты попытки к развитию нового направления, позволяющего оценивать миокардиальный кровоток (МК) количественно в абсолютных

величинах. Динамическая ПЭТ/КТ приблизила нас к решению проблемы недооценки истинного объема ишемии [Sciagrà R, 2020].

В литературе встречается лишь небольшое число исследований, посвященных изучению диагностической ценности применения количественной оценки МК у больных ИБС с распространенным коронарным атеросклерозом. Нет данных о целенаправленном сравнении диагностической эффективности различных функциональных показателей в процессе выявления МС поражения коронарного русла. Еще меньше работ, посвященных ПЭТ-визуализации перфузии миокарда при хронических коронарных окклюзиях (ХКО), также относящихся к вариантам тяжелого поражения коронарного русла. Сравнение эффективности количественных параметров МК и резерва кровотока (КР) при оценке эффективности реваскуляризации миокарда в доступной литературе практически отсутствуют. Кроме этого, нами обнаружен пробел в наличии информации, отражающей влияние выбранного метода лечения (чрескожного вмешательства (ЧКВ) или только оптимальной медикаментозной терапии (МТ)) на показатели кровотока и перфузии по данным стресс-ПЭТ/КТ с применением ^{13}N -аммония в качестве радиофармпрепарата (РФП). Все вышеизложенные факты послужили основанием к проведению данного исследования.

Цель исследования:

Изучить возможности позитронно-эмиссионной томографии с ^{13}N -аммонием в оценке функционального состояния коронарного русла, в том числе после реваскуляризации, у больных с многососудистым и окклюзирующим поражением коронарных артерий.

Задачи исследования

1. Изучить характер нарушения перфузии миокарда при многососудистом поражении коронарного русла на основе

полуколичественных величин и абсолютных показателей кровотока, полученных при стресс-ПЭТ/КТ миокарда, среди пациентов с обструктивным поражением коронарных артерий.

2. На основе анализа показателей диагностической эффективности различных параметров перфузии и кровотока выявить оптимальный подход для идентификации многососудистого поражения коронарного русла.

3. Изучить характер перфузионных нарушений в миокарде при наличии ХКО на основе анализа полуколичественных параметров перфузии и абсолютных показателей кровотока при стресс-ПЭТ/КТ миокарда.

4. Оценить влияние планового чрескожного вмешательства на показатели перфузии и кровотока при серийных ПЭТ/КТ исследованиях миокарда в условиях полной и неполной реваскуляризации.

Научная новизна. В настоящей работе впервые была проведена оценка особенностей нарушений миокардиальной перфузии по данным ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием у больных с МС и окклюзирующим поражением коронарного русла при стабильной форме течения ИБС. Впервые определены оптимальные пороговые значения (ОПЗ) глобального КР миокарда, МК нагрузки ($\text{МК}_{\text{нагр}}$), а также полуколичественных показателей перфузии, для выявления МС поражения по данным стресс-ПЭТ/КТ миокарда с ^{13}N -аммонием. Была определена прогностическая значимость полуколичественных и абсолютных показателей кровотока, полученных при ПЭТ-КТ, а также данных клинического исследования при оценке вероятности идентификации МС поражения коронарного русла. Впервые были изучены особенности коронарной недостаточности у пациентов с ХКО как на глобальном, так и на регионарном уровнях, включая степень снижения кровотока как в зоне окклюзии, так и в смежных бассейнах.

Был определен диапазон и направление динамики показателей МК и перфузии среди пациентов, перенесших процедуру реваскуляризации, в зависимости от полноты инвазивного вмешательства.

Практическая значимость работы. Внедрение в практику метода количественной оценки кровотока при стресс-ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием с целью идентификации МС стенозирующего поражения коронарного русла у больных со стабильной формой ИБС, является полезным инструментом для комплексной оценки тяжести нарушения коронарной гемодинамики на функциональном уровне. Преимущество комбинации показателей кровотока и перфузии заключается в повышении точности при диагностике МС поражения. Использование параметров кровотока и перфузии полезно при оценке эффективности проводимого лечения, в частности, после процедуры ЧКВ.

Методология и методы. Первый этап исследования носил ретроспективный характер с дизайном "случай-контроль" и был направлен на изучение ПЭТ - показателей у пациентов с обструктивным и окклюзирующим поражением КА. Второй этап заключался в изучении динамики показателей перфузии и кровотока на фоне проводимого лечения и проводился на когорте пациентов, проходивших повторные ПЭТ-исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных ИБС наличие МС поражения ассоциировано с достоверно более низкими показателями глобального кровотока и более высоким баллом нарушения перфузии по сравнению с группой ОС поражения.
2. В целях диагностики МС поражения визуальная оценка дефектов перфузии является наименее чувствительным (52%), но наиболее специфичным (84%) критерием. Среди количественных показателей глобальный КР способствует выявлению МС поражения с высокой

чувствительностью (81%). Специфичность данного показателя на уровне средней (62%), что обусловлено влиянием микроваскулярной дисфункции и не позволяет использовать его в качестве единственного диагностического критерия.

3. Независимыми предикторами выявления МС поражения являются: величина глобального КР, наличие дефекта перфузии (ДП) и низкого регионарного резерва в ≥ 2 х коронарных бассейнах, депрессия сегмента ST при пробе с вазодилатацией.

4. В условиях ОС поражения и сохранной систолической функции ЛЖ, наличие ХКО приводит к более значительному снижению показателей перфузии и регионарных показателей кровотока соответствующего бассейна, чем наличие неокклюзирующего стеноза. При этом, присутствие ХКО достоверно не сказывается на глобальном кровотоке и на кровотоке в смежных интактных бассейнах. Наличие паттерна «обкрадывания» кровотока позволяет выделить пациентов с наиболее выраженными признаками коронарной недостаточности.

5. Реваскуляризация в объеме стентирования коронарных артерий оказывает значимое объективное влияние на неравномерность перфузии и кровотоков миокарда, в отличие от консервативной терапии, при этом максимальный позитивный ответ отмечается только в группе с «полной» реваскуляризацией.

Личный вклад автора заключался в анализе литературы, посвященной изучаемой теме, сборе и обработке данных, полученных при проведении исследований пациентов, непосредственном участии в ПЭТ/КТ исследовании пациентов, статистической обработке собранного материала и написании статей по результатам исследовательской работы.

Реализация результатов работы. Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику ПЭТ-центра ФГБУ

«НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ и могут быть рекомендованы к применению в работе других ПЭТ-центров, а также кардиологических и кардиохирургических центров Российской Федерации. Выполнение исследования входит в рамки комплексной темы «Разработка новых методов радионуклидной визуализации для диагностики ишемической болезни сердца, протезного и электродного эндокардита» № АААА-А20-120032390089-9 (руководитель - академик РАН Л.А. Бокерия).

Апробация материалов диссертации и публикации. Материалы работы доложены на отечественных и международных конференциях: Ежегодной всероссийской научно-практической конференции "Кардиология на марше" "НМИЦК им. Е.И. Чазова" Минздрава России (Москва, 2022 г.); на XXV и на XXVI Ежегодных сессиях «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, 2022 и 2023 гг.); Interventional Cardiology conference of the Asia Pacific Region, "India Live 2023" (Чиннай, 2023г.); на IV всероссийском научно-образовательном форуме "Кардиология XXI века: альянсы и потенциал", (Томск, 2023г); Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (Барселона, 2022 и Вена, 2023).

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 работ: 3 статьи в отечественных журналах из списка ВАК, 10 тезисов в материалах международных (6) и всероссийских (4) конференций.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, 5-ти глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение), выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 167 источников: 32

отечественных и 135 зарубежных. Диссертация изложена на 187 страницах, содержит 31 рисунок и 25 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы. Всего в исследование включено 158 пациентов с подтвержденной ИБС, которые проходили стресс-ПЭТ/КТ миокарда с ^{13}N -аммонием в ПЭТ-центре НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева в период с 2016 по 2022 гг. Диагноз ИБС установлен на основании данных комплексного лабораторно-инструментального исследования, включающего инвазивную коронароангиографию (КГ). В основной этап исследования (рис.1А) вошли 135 пациентов с наличием $>70\%$ -го стеноза в как минимум одной крупной КА в проксимальной или средней ее трети. Критериями исключения были: наличие выраженных рубцовых изменений миокарда ЛЖ, предшествующее шунтирование КА, тяжелая клапанная патология сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $<35\%$. Было сформировано две группы: основная (n=48) - с поражением ≥ 2 крупных КА и группа сравнения (n=87) с поражением одной КА. В рамках оценки динамики показателей ПЭТ после проводимого лечения, проанализированы данные 32 пациентов проходивших повторную ПЭТ после процедуры плановой ЧКВ, и 25 пациентов, находившихся только на МТ (рис. 2Б).

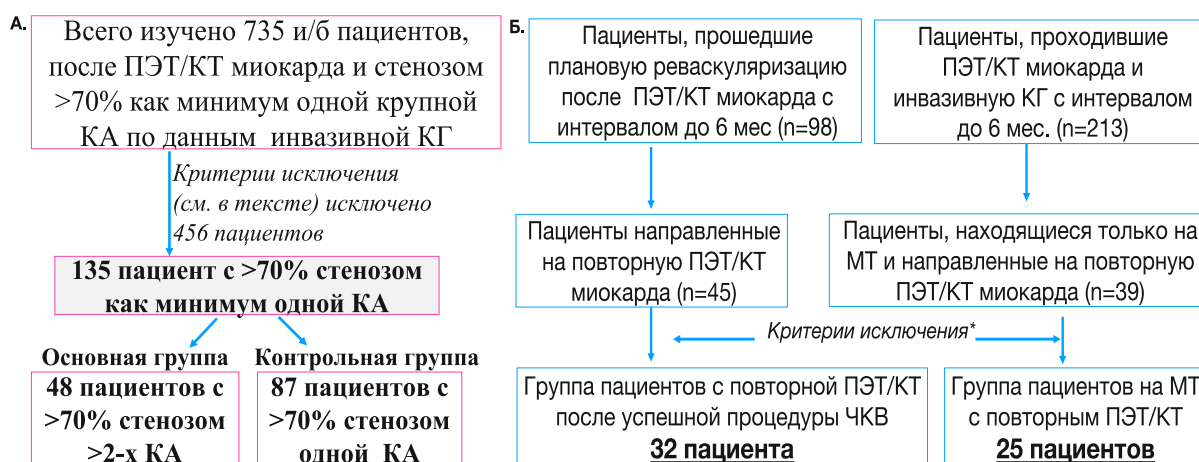


Рисунок 1. Дизайн исследования. А. Основной этап. Б. Дополнительный этап.

Методы исследования. Динамическая перфузионная ПЭТ/КТ миокарда с ^{13}N -аммонием, проводилась в два этапа: на фоне фармакологической вазодилатирующей пробы с аденозинтрифосфатом (АТФ) и в покое. Подготовка пациента была стандартной, с обязательной отменой β -блокаторов, нитратов, метилксантинов, дипиридамола-содержащих препаратов (за 24 часа), а также исключением содержащих продукты, содержащих кофеин (чай, кофе, шоколад).

Радионуклидное сканирование пациентов выполнялось на гибридной системе ПЭТ/КТ «Biograph-64» (Siemens) в динамическом режиме по стандартному однодневному протоколу. Визуальную и полуколичественную оценки перфузии миокарда проводили в программе “Cedar QPS”, на 17-сегментной полярной диаграмме ЛЖ и в режиме срезов с визуальной оценкой локализации и количества ДП, а также расчетом полуколичественных показателей: суммарного балла нагрузки и покоя (SSS и SRS) и ишемии (SDS). Количественную оценку выполняли при помощи программы SyngoMBF для следующих параметров: величины МК при нагрузке и в покое ($\text{МК}_{\text{покоя}}$) в абсолютном выражении (мл/мин на 1 гр ткани миокарда), а также абсолютного КР, который является безразмерной величиной и определяется как отношение $\text{МК}_{\text{нагр}}$ к $\text{МК}_{\text{покоя}}$. Данные показатели рассчитывались на уровне отдельных сегментов ЛЖ, коронарных бассейнов (КБ), а также на глобальном уровне. Пороговые значения для обструктивного поражения на уровне КБ были взяты из предыдущих исследований [Л. А. Бокерия, 2019] и составили: для $\text{МК}_{\text{нагр}} \leq 2,1$ мл/г/мин, для регионарного КР $\leq 2,6$. За критерий достоверного улучшения показателей перфузии принято снижение SSS на 3 балла и более, а SDS – снижение на 2 балла и более.

Лучевая нагрузка полученная пациентом при инъекции ^{13}N -аммония, определялась из расчета 0,002 мЗв на 1 МБк и составляла от 1,4 до 1,6 мЗв, а при выполнении КТ - сканирования, составляла 0,34 мЗв. Общая доза по протоколу стресс - покой составляла 3,5 мЗв.

Инвазивную КГ выполняли по стандартной методике, утвержденной в НМИЦ ССХ им А.Н. Бакулева Минздрава России.

Статистический анализ полученных результатов выполняли с использованием программы Jamovi 1.6.15.0 и Past 4.11. Для сравнения между несвязанными группами был применен критерий Мана-Уитни, χ^2 или точный тест Фишера; при парном тесте - критерий Уилкоксона, после опровержения гипотезы о нормальном распределении. Оценка вероятности диагностики МС поражения выполнена на основе метода бинарной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сравнительная характеристика групп пациентов. В результате анализа данных клинико-инструментального и лабораторного исследований значимые различия между группами МС и ОС поражения выявлены для возраста ($p=0,002$), а также для ФВ ЛЖ ($p=0,011$), при этом у большинства пациентов МС (95%) и ОС группы (94%) значения ФВ были в пределах нормы (ФВ ЛЖ $\geq 55\%$). По остальным указанным характеристикам (табл.1), а также по тяжести поражения в каждом отдельном коронарном бассейне (частота поражения ствола ЛКА, наличия ХКО и доля проксимальных стенозов) основная группа и группа сравнения были сопоставимы.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп

Признак	Группа с МС поражением (n=48)	Группа с ОС поражением (n=87)	p
Возраст, лет, (Me (Q1; Q3))	67,0 (62,5; 73,3)	63,0 (57,0; 68,0)	0,002
Мужского пол (n (%))	32 (67)/16 (33)	69 (79)/18 (21)	0,105
Сахарный диабет, (n (%))	15 (31)	25 (29)	0,732
Стенокардия 2-3 ФК по NYHA (n (%))	42 (88)	75 (87)	0,480
ХСН I-III ФК, (n (%))	43 (90)	77 (89)	0,717
ИМ в анамнезе, (n (%))	20 (42)	24 (28)	0,095
ФВ ЛЖ, %, (Me (Q1; Q3))	58 (56,0; 62,0)	62,0 (59,0; 65,0)	0,011
Поражение ствола ЛКА >50% (n (%))	4 (8)	0 (0)	0,014
ХКО (n (%))	23 (48)	30 (35)	0,126
Стенозы >70% в п/3 КА (n (%))	44/109 (40%)	32/87 (36%)	0,788

При выявлении критериев, ассоциированных с выявлением МС поражения, значимые различия ($p < 0,05$) между основной и контрольной группами были получены для всех параметров динамического ПЭТ-сканирования миокарда, кроме $МК_{\text{покоя}}$ ($p = 0,058$). (табл. 2).

Таблица 2. Показатели перфузии и кровотока миокарда по данным ПЭТ

Параметры	Группа с МС поражением КА (n=48)	Группа с ОС поражением КА (n=87)	p
SSS, балл (Me (Q1; Q3))	15,5 (10,5; 20,3)	8,0 (3,5; 14,0)	<0,001
SRS (балл) Me (Q1; Q3)	2,5 (1,0; 6,0)	1,0 (0,0; 3,0)	0,003
SDS (балл) Me (Q1; Q3)	12,0 (8,0; 17,5)	7,0 (3,0; 12,0)	<0,001
$МК_{\text{покоя}}$, мл/мин/г, Me (Q1; Q3)	0,80 (0,70; 0,90)	0,73 (0,66; 0,88)	0,058
$МК_{\text{нагр}}$, мл/мин/г	1,74 (1,29; 1,96)	1,96 (1,64; 2,40)	<0,001
Глобальный КР, Me (Q1; Q3)	2,1 (1,7; 2,4)	2,7 (2,3; 3,1)	<0,001

Согласно данным последующего ROC-анализа (n=135 пациентов), **ОПЗ** для диагностики МС поражения составили: $SSS \geq 11$, $SDS \geq 8$, глобальный $МК_{\text{нагр}} \leq 1,84$ мл/мин/г, глобальный $КР \leq 2,5$ (рис.2).

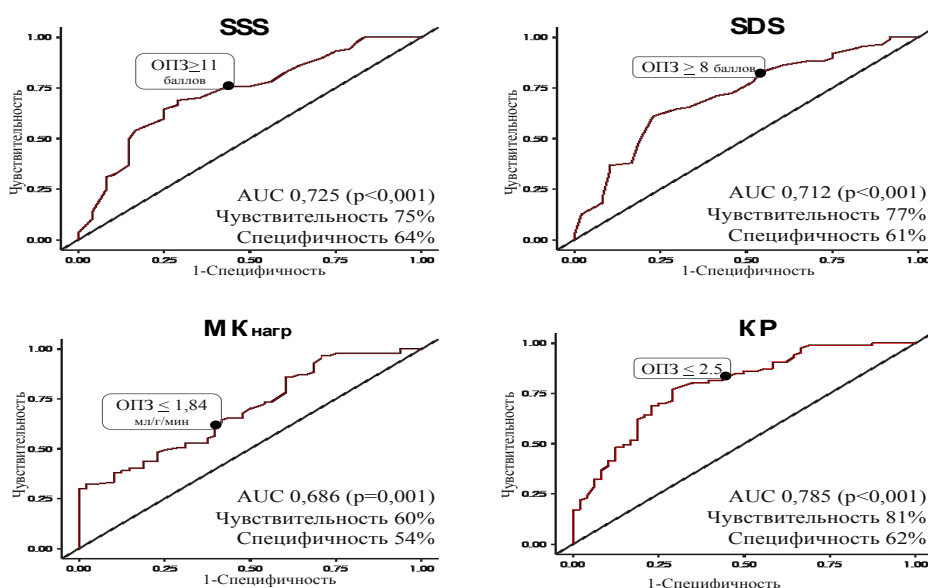


Рисунок 2. ROC-анализ с указанием оптимальных пороговых значений (ОПЗ) при идентификации МС поражения коронарного русла (n=135)

Последующая оценка диагностической эффективности критериев, связанных с наличием МС поражения, показала, что наиболее чувствительным (81%) является показатель глобального $КР \leq 2,5$ при специфичности 62%. Наличие ДП в ≥ 2 КБ является наиболее специфичным (84%), но наименее чувствительным (52%)

признаком, указывающим на МС поражение русла (рис. 3). Чувствительность балльной оценки (SSS и SDS), основанной на оценке неравномерности перфузии, уступает чувствительности КР (глобального и регионарного). Точность КР обусловлена тем, что этот показатель способен отражает его одновременное снижение во всех регионах ЛЖ, что не доступно «относительным» показателям (априори принимающие один КБ, как "здоровый").

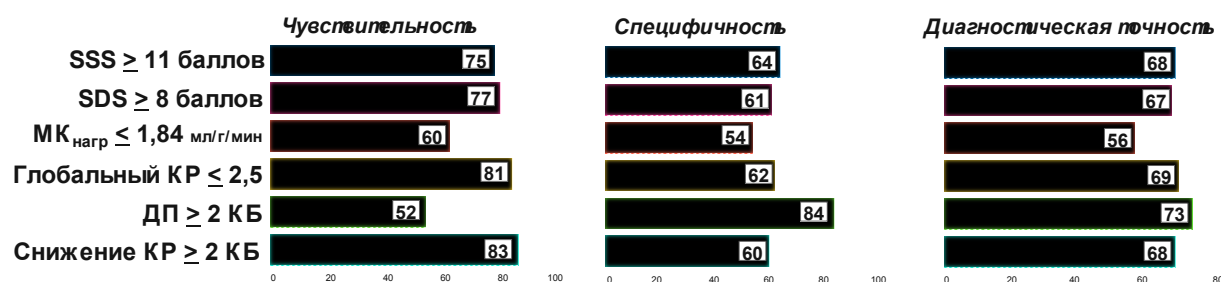


Рисунок 3. Диагностическая эффективность различных показателей перфузии и кровотока

Оценка взаимосвязи между наличием предикторов (показателями перфузии и кровотока) и присутствием МС поражения коронарного русла среди пациентов с "естественным" течением ИБС (n=73). В этой группе пациентов среди "неперфузионных" переменных и данных клинической оценки значимая ассоциация с МС поражением выявлена только для возраста старше 65 лет и ишемической депрессии ST. Данные показатели и наличие ДП в ≥ 2 регионах были объединены в «базовую модель». С целью оценки предсказательной эффективности изучаемых критериев МС поражения, значимость параметров перфузии и кровотока были оценены при их включении в "базовую" многофакторную прогностическую модель. На основании полученных регрессионных коэффициентов, для которых уровень значимости оказался $<0,05$, были вычислены скорректированные значения отношения шансов (ОШ) (табл. 3), что доказывает сохраняющуюся независимую связь этих критериев с наличием МС поражения.

Таблица 3. Влияния факторов клинико-инструментального обследования на вероятность выявления МС поражения в группе без предшествующей реваскуляризации (n=73)

Предикторы	Нескорректированное значение ОШ; 95% ДИ	Р	Скорректированное значение ОШ; 95% ДИ	Р**
Возраст 65+*	3,36 (95%ДИ: 1,19-9,51)	0,022	-	-
Депрессия ST ≥ 2 мм*	6,52 (95%ДИ: 1,55-27,40)	0,01	-	-
SSS (1 балл)	1,17 (95%ДИ: 1,08-1,26)	<0,001	1,20 (95%ДИ: 1,08-1,34)	0,001
SDS (1 балл)	1,16 (95%ДИ: 1,07-1,26)	<0,001	1,15 (95%ДИ: 1,04-1,28)	0,010
Глобальный КР (1,0)	0,13 (95%ДИ: 0,04-0,41)	<0,001	0,14 (95%ДИ: 0,34-0,58)	0,006
Глобальный МК, (1,0 мл/г/мин)	0,15 (95%ДИ: 0,04-0,49)	0,002	0,21 (95%ДИ: 0,05-0,82)	0,011
КР <2,6 в ≥ 2 КБ*	8,71 (95%ДИ: 2,30-33,03)	<0,001	7,90 (95%ДИ: 1,60-39,87)	0,011

Примечание: *да/нет; **р-значение для значений ОШ в базовой модели.

На полной группе пациентов (n=135) среди всех результатов стресс-ПЭТ миокарда и пробы с вазодилатацией независимыми предикторами МС поражения (p<0,05) оставались: наличие ДП и низкого регионарного КР в ≥ 2 бассейнах, а также величина глобального КР (табл. 4).

Таблица 4. Влияние результатов стресс-ПЭТ/КТ на вероятность выявления МС поражения (n=135)

Предикторы	Нескорректированное ОШ; 95% ДИ	Р	**Скорректированное ОШ; 95% ДИ	Р
депрессия ST ≥ 2 мм*	4,15 (95%ДИ: 1,18-14,60)	0,006	-	NS
ДП в ≥ 2 КБ*	5,67 (95% ДИ: 2,53 -12,67)	<0,001	3,53 (95% ДИ:1,29-9,64)	0,014
SSS (1 балл)	1,12 (95% ДИ: 1,06-1,18)	<0,001	-	NS
SDS (1 балл)	1,12 (95% ДИ: 1,06-1,19)	<0,001	-	NS
глобальный КР (1,0)	0,15 (95% ДИ: 0,07-0,32)	<0,001	0,19 (95% ДИ:0,06-0,55)	<0,001
глобальный МК _{нагр} (1,0 мл/г/мин)	0,19 (95% ДИ: 0,08-0,46)	<0,001	-	NS
КР<2,6 в ≥ 2 КБ*	7,44 (95% ДИ: 3,11-17,76)	<0,001	4,36 (95% ДИ1,44-13,18)	0,034

Примечание: *да/нет; **р-значение для значений ОШ в многофакторной модели.

Таким образом, мы посчитали целесообразным использование показателя глобального КР в качестве дополнительного к визуальному анализу ДП. Чувствительность и ОПЦ комбинированного диагностического подхода, заключающегося в выявлении как минимум одного из двух предикторов, составляют 90%. Это означает, что одновременное отсутствие двух предикторов (ДП и глобального КР $\leq 2,5$) позволяют надежно исключить МС поражение русла. Выявление сразу двух предикторов обеспечивает высокую специфичность (94%) и ППЦ (81%) в диагностике МС поражения (табл.5).

Таблица 5. Диагностическая эффективность оптимальной комбинации критериев для диагностики МС поражения с применением комбинированного подхода

Критерии диагностики МС поражения	Чувств.	Специф.	Точность	ППЦ	ОПЦ
ДП>2 коронарных бассейнах ИЛИ/ИЛИ глобальный КР<2,5	90% (43/48)	52% (45/87)	65 % (88/135)	51%	90%
ДП>2 коронарных бассейнах И глобальный КР<2,5	44% (21/48)	94% (82/87)	76% (103/135)	81%	75%

Влияние хронической коронарной окклюзии (ХКО) на показатели миокардиальной перфузии и кровотока при однососудистой ИБС (n=87). Сравнение группы с ХКО (n=30/87) и группы с неокклюзирующим поражением (стенозы 71-95%, n=57/87), показало достоверно ($p<0,01$) более выраженную неравномерность перфузии при нагрузке (баллы SSS, SDS) и ее снижение именно в зонах окклюзии. Абсолютные значения $МК_{нагр}$ и КР также были достоверно ниже в бассейнах ХКО, чем в бассейнах стенозированных артерий ($p<0,05$) при сопоставимых показателях в покое ($p=0,517$) (табл. 6).

Таблица 6. Сравнение показателей перфузии и кровотока в группах пациентов с наличием ХКО и неокклюзирующим поражением

Параметр	Группа с ХКО (n=30)	Группа сравнения (стеноз 71-95%, n=57)	p
SRS, балл	1,0 (0,0; 3,8)	1,0 (0,0; 3,0)	0,165
SSS, балл	13,5 (7,3; 18,8)	7,0 (3,0; 10,0)	<0,001
SDS, балл	10,0 (7,0; 16,5)	6,0 (2,0; 9,0)	<0,001
Глобальный $МК_{покоя}$, мл/г/мин	0,72 (0,67; 0,82)	0,74 (0,66; 0,90)	0,915
Глобальный $МК_{нагр}$, мл/г/мин	1,89 (1,65; 2,38)	1,98 (1,64; 2,42)	0,820
Глобальный КР	2,8 (2,3; 3,1)	2,7 (2,3; 3,1)	0,936
Бассейны с обструктивным поражением КА (n=87)			
	артерии с ХКО, n=30	артерии со стенозами, n=57	
$МК_{покоя}$, мл/г/мин	0,73 (0,57; 0,83)	0,75 (0,62; 0,89)	0,517
$МК_{нагр}$, мл/г/мин	1,54 (1,25; 1,91)	1,96 (1,46; 2,39)	0,011
КР	2,2 (1,9; 2,7)	2,6 (2,2; 3,0)	0,034
Смежные бассейны с интактными коронарными артериями (n=174)			
	n=60	n=114	
$МК_{нагр}$, мл/г/мин	2,10 (1,78; 2,58)	2,03 (1,69; 2,53)	0,363
КР	3,0 (2,4; 3,4)	2,8 (2,3; 3,2)	0,227
Примечание: данные отображены в виде медианы и квартилей.			

При этом глобальные кровотоки и резерв, усредненный по всему ЛЖ, значимо между группами не различались ($p=0,820$ и $p=0,936$). Кровоток нагрузки и резерв в бассейнах интактных артерий также не различались между группами ($p=0,363$, $p=0,227$), а значит возможное снижение

кровотока в смежных регионах достоверно не связано именно с наличием окклюзии. В отличие от полуколичественного анализа, количественная оценка кровотока позволяет выделить пациентов с феноменом "обкрадывания кровотока" на фоне ХКО. Данный паттерн регистрировался, когда МК на фоне максимальной вазодилатации (на нагрузке) не повышался по сравнению с покоем (как ожидается), а снижался в различной степени, при этом значение резерва в сегменте составляло $<1,0$. Частота встречаемости данного паттерна в группе с ХКО составила 23% (7/30) против 2% (1/57) в группе сравнения ($p=0,007$).

К чему приводит «обкрадывание» кровотока? Сравнение на глобальном уровне (табл. 7) показало, что внутри группы ХКО глобальный $МК_{нагр}$ значимо не снижается в подгруппе с «обкрадыванием» ($p=0,57$). Глобальный КР при «обкрадывании» достоверно снижается (до 1,9 (1,8; 2,3)) по сравнению с группой без такового (3,0 (2,4; 3,2), $p<0,01$). Очевидно, это также связано с более распространенными нарушениями на микрососудистом уровне, затрагивающими не только регион окклюзии, но и прилежащие регионы. Наличию паттерна «обкрадывания» также сопутствует более высокая распространенность тяжелых, сопоставимых с МС поражением нарушений перфузии: $SSS \geq 11$ ($p=0,003$) и $SDS \geq$ ($p<0,001$). Все это позволяет рассматривать группу с паттерном «обкрадывания», как более тяжелую по выраженности коронарной недостаточности.

Таблица 7. Сравнение групп пациентов в зависимости от наличия паттерна «обкрадывания» кровотока при ХКО ($n=30$)

Показатели	Наличие паттерна "обкрадывания" ($n=7$)	Отсутствие паттерна "обкрадывания" ($n=23$)	P
Глобальный $МК_{нагр}$, мл/г/мин	1,81 (1,68; 2,11)	2,01 (1,65; 2,37)	0,57
Глобальный КР	1,9 (1,8; 2,3)	3,0 (2,4; 3,2)	$<0,01$
$МК_{нагр}$ в зоне ХКО, мл/г/мин	1,07 (0,82; 1,24)	1,71 (1,48; 1,92)	0,003
КР в зоне ХКО	1,3 (1,0; 1,7)	2,5 (2,2; 2,8)	$<0,001$

Динамика показателей перфузии и кровотока миокарда при повторных исследованиях у пациентов после стентирования КА и без реваскуляризации (n=57). Повторно стресс-ПЭТ/КТ миокарда выполнена 32 пациентам после планового стентирования КА и 25 пациентам, получающим консервативную терапию. Среди пациентов, лечение которых включало реваскуляризацию, чаще встречалось поражение 2-х и 3-х КА ($p<0,001$); ОС поражение коронарного русла отмечено с одинаковой частотой ($p=0,793$). Исходно значимо более тяжелые нарушения перфузии и кровотока отмечались у больных перед реваскуляризацией по сравнению с группой МТ: более высокая сумма баллов SSS ($p<0,001$), более низкий глобальный $МК_{нагр}$ (1,62 (1,35; 1,98) против 2,06 (1,80; 2,42) мл/г/мин, $p=0,022$). Исходная величина глобального КР между группами не различалась ($p=0,361$) (табл.8).

Таблица 8. Глобальные полуколичественные показатели перфузии и кровотока среди пациентов, проходивших повторное ПЭТ/КТ исследование

Признак		Группа с МТ и ЧКВ (n=32)	Группа ОМТ (n=25)	p
SSS, баллы (Me (Q1; Q3))	Исходно	15,0 (8,8; 20,3)	7,0 (4,0; 13,0)	<0,001
	Повторно	7,0 (3,8; 12,3)	6,0 (3,0; 11,0)	0,845
	p-значение	<0,001*	0,861*	
SDS, баллы (Me (Q1; Q3))	Исходно	10,0 (7,8; 15,0)	5,0 (0,0; 8,0)	<0,001
	Повторно	4,5 (1,8; 7,0)	4,0 (3,0; 8,0)	0,925
	p-значение	<0,001*	0,604*	
$МК_{нагр}$, мл/г/мин (Me (Q1; Q3))	Исходно	1,62 (1,35; 1,98)	2,06 (1,80; 2,42)	0,022
	Повторно	2,07 (1,48; 2,37)	2,12 (1,71; 2,32)	0,309
	p-значение	<0,001*	0,966*	
КР (Me (Q1; Q3))	Исходно	2,1 (1,8; 3,0)	2,5 (2,2; 3,0)	0,361
	Повторно	2,6 (2,3; 3,4)	2,5 (2,1; 3,2)	0,365
	p-значение	0,002*	0,412*	

Примечание. *-для парного теста

После проведенного ЧКВ (n=32) наблюдалось улучшение глобальных ПЭТ-показателей в виде снижения SSS с 15,0 (8,8; 20,3) до 7,0 (3,8; 12,3) баллов и SDS с 10,0 (7,8; 15,0) до 4,5 (1,8; 7,0) баллов ($p<0,001$). Отмечен рост глобальных показателей кровотока: $МК_{нагр}$

($p < 0,001$) и КР ($p = 0,002$). Среди пациентов, находящихся только на МТ, значимой динамики кровотока и перфузии не выявлено ($p > 0,05$). Отмечено достоверное снижение частоты клиники стенокардии с 88 до 9% ($p < 0,001$) в группе ЧКВ, в то время как в группе сравнения частота стенокардии осталась прежней ($p = 0,317$). Стоит отметить, что по всем показателям (SSS, SDS, глобальные $МК_{нагр}$ и КР) отмечалась общая тенденция: исходно в среднем патологические показатели в группе ЧКВ после реваскуляризации улучшались и приближались к исходно более близким к норме показателям группы без реваскуляризации. Так, например, величина $МК_{нагр}$ в группе ЧКВ исходно составляла 1,62 (1,35; 1,98) мл/г/мин, после реваскуляризации увеличилась до 2,07 (1,48; 2,37) мл/г/мин ($p < 0,001$), при этом стал сопоставим с аналогичным повторным результатом группы МТ (2,12 (1,71; 2,32) мл/г/мин), ($p = 0,309$). Таким образом, различия между группами, исходно значимые, при повторном исследовании нивелировались и становились близкими к нормальным.

Динамика регионарных количественных показателей кровотока миокарда в группе после ЧКВ ($n=32$) имела положительный характер не только в реваскуляризированных, но и в отдаленных бассейнах. В группе стентированных КА ($n=38$) отмечено улучшение в виде роста регионарных значений $МК_{нагр}$ ($p < 0,001$) и КР ($p = 0,004$). В КБ, ***отдаленных от стентированных регионов*** ($n=58$), также наблюдался прирост значений $МК_{нагр}$ ($p = 0,004$), в то время как значимого прироста КР получено не получено ($p = 0,063$). Отметим, что абсолютная величина прироста $МК_{нагр}$ была более существенной для ЧКВ-регионов ((0,37 (0,05; 0,67) против 0,15 (-0,14; 0,52) мл/мин/г, $p = 0,019$). Для КР аналогичные различия не были значимы ($p = 0,199$) (табл. 9).

Таблица 9. Сравнительный анализ абсолютных показателей миокардиального кровотока в бассейнах, снабжаемых стентированной КА со значениями в смежных регионах (группа с ЧКВ, n=32 пациента)

Параметр	Коронарные регионы с ЧКВ (n=38)	Отдаленные коронарные регионы (n=58)	p
МК_{нагр}, мл г/мин (Ме (Q1; Q3))			
Исходно	1,58 (1,20; 2,00)	1,83 (1,35; 2,13)	0,112
Повторно	1,86 (1,47; 2,46)	1,99 (1,55; 2,46)	0,832
p-значение (для повтор)	<0,001*	0,004*	
КР (Ме (Q1; Q3))			
Исходно	2,2 (1,7; 2,5)	2,4 (2,0; 3,1)	0,244
Повторно	2,5 (2,1; 3,0)	2,7 (2,0; 3,2)	0,559
p-значение (для повтор)	<0,001*	0,063*	
абсолютная разница в значениях, мл/г/мин (Ме (Q1; Q3))			
МК _{нагр}	0,37 (0,05; 0,67)	0,15 (-0,14; 0,53)	0,019
КР	0,55 (-0,19; 1,11)	0,21 (-0,49; 0,88)	0,199
Примечание. * для парного теста.			

Далее, мы изучили *влияние различного объема реваскуляризации на показатели перфузии и кровотока миокарда*. В анализ были включены подгруппы пациентов с ЧКВ, исходя из тяжести резидуального атеросклеротического поражения после вмешательства. Подгруппа 1 - полная реваскуляризация (n=11), подгруппа 2 - реваскуляризация носила неполный характер (частичная), но проводилась в зоне более выраженного (с точки зрения анатомии) поражения (n=12), подгруппа 3 - неполная реваскуляризация с сохранением окклюзии сосуда в отдаленном КБ (n=9).

Динамика глобальных показателей. Согласно изменениям баллов перфузии (SSS, SDS) улучшение отмечалось у большинства пациентов с полной и частичной реваскуляризацией (от 63% до 92 % пациентов); в группе с сохраняющейся ХКО - у меньшей доли пациентов (44%). Статистически значимое снижение средних величины SSS и SDS отмечено только в первой (p=0,009) и второй (p=0,004) подгруппе. Значимое повышение МК_{нагр} отмечалось только в подгруппе с полной реваскуляризацией (p=0,024), тенденция к улучшению показателя отмечена в подгруппе с неполной реваскуляризацией без ХКО (p=0,052) (табл. 10).

Таблица 10. Глобальные показатели перфузии и кровотока миокарда среди пациентов (n=32), прошедших процедуру реваскуляризации в полном объеме, а также после неполной реваскуляризации

Параметр		Полная реваскуляризация (n=11)	Неполная реваскуляризация	
			исходно «доминирующего» стеноза, (n=12)	исходно «недоминирующего» стеноза (сохраняется ХКО), (n=9)
SSS, баллы	исходно	16,0 (12,0; 17,5)	22,5 (8,0; 28,0)	11,0 (9,0; 18,0)
	повторно	7,0 (3,5; 9,0)	6,0 (2,3; 12,5)	7,0 (7,0; 20,0)
	р-значение	p=0,009	p=0,004	p=0,326
SDS, баллы	исходно	12,0 (8,0; 3,5)	12,0 (7,0; 19,8)	10,0 (9,0; 10,0)
	повторно	3,0 (1,0; 6,5)	4,0 (0,8; 6,0)	7,0 (6,0; 12,0)
	р-значение	p=0,006	p=0,006	p=0,235
МК _{нагр} , мл/г/мин	исходно	1,69 (1,52; 2,18)	1,74 (1,41; 2,06)	1,51 (1,29; 1,70)
	повторно	1,93 (1,54; 2,50)	2,15 (1,94; 2,16)	1,48 (1,45; 2,32)
	р-значение	p=0,024	p=0,052	p=0,129
глобальный КР	исходно	2,1 (1,9; 3,1)	2,1 (1,8; 3,0)	2,1 (1,8; 2,3)
	повторно	2,5 (2,2; 3,2)	2,6 (2,2; 3,1)	2,3 (1,7; 2,6)
	р-значение	p=0,147	p=0,126	p=0,359

В подгруппе с остаточной ХКО значимой положительной динамики ни по одному из показателей перфузии и кровотока миокарда не выявлено (p=NS). Изменение величины КР, несмотря на прирост абсолютных значений в среднем по всем подгруппам, не имело значимости ни в одной из них. Учитывая указанные особенности, для оценки полноты проведенного интервенционного лечения, рекомендуется использовать данные количественной оценки кровотока в дополнение к стандартному анализу перфузионных нарушений.

ВЫВОДЫ

1. При многососудистом поражении коронарных артерий ПЭТ миокарда с ¹³N-аммонием является эффективным и комплексным методом оценки тяжести коронарной недостаточности. Наличие дефектов перфузии остается наиболее специфичным (84%) маркером многососудистого поражения при субоптимальной чувствительности (52%). Количественная оценка резерва кровотока повышает чувствительность диагностики до 81%. Данные показатели являются независимыми предикторами многососудистой ИБС (p = 0,001).

2. При однососудистом характере ИБС хроническая коронарная окклюзия с сохранной функцией сократимости приводит к более существенному снижению кровотока и резерва на уровне региона, но значимо не сказывается на глобальных показателях ($p = 0,820$, $p = 0,936$) и на смежных с окклюзией регионах по сравнению с неокклюдизирующими ($>70\%$) стенозами. Количественная оценка позволяет выделить группу пациентов с феноменом «обкрадывания» на фоне окклюзии, как наиболее неблагоприятную по тяжести ишемии.
3. Реваскуляризация в объеме стентирования коронарных артерий в отличие от изолированной медикаментозной терапии оказывает значимое позитивное влияние на все параметры перфузии и кровотока. При этом более отчетливо снижается неравномерность перфузии и ишемия, выраженная в баллах (SSS и SDS). Прирост резерва кровотока также значим, но менее выражен, что связано с влиянием микрососудистой дисфункции.
4. Полная реваскуляризация имеет объективные преимущества, так как приводит к значимому ($p < 0,05$) улучшению глобальных показателей перфузии и гиперемизированного кровотока. При неполной реваскуляризации сохраняющаяся окклюзия другой артерии не позволяет достичь улучшения кровотока на глобальном уровне, несмотря на положительную динамику в зоне стентирования.

Практические рекомендации

1. Динамическую стресс-ПЭТ/КТ миокарда с ^{13}N -аммонием с количественным анализом миокардиального кровотока и коронарного резерва следует рекомендовать пациентам с многососудистым и окклюдизирующим поражением коронарных артерий в целях комплексной и наиболее точно оценки степени коронарной недостаточности
2. Оптимальными пороговыми значениями для идентификации МС поражения среди пациентов с отсутствием рубцовых изменений и

наличием обструктивного поражения ≥ 2 х КА являются: для полуколичественных показателей $SSS \geq 11$ и $SDS \geq 8$ баллов, для глобальных количественных: $МК_{нагр} \leq 1,84$ мл/г/мин и $KP \leq 2,5$.

3. В рутинной практике, с целью повышения эффективности при исключении или подтверждении наличия МС поражения рекомендуется учитывать наличие ДП как минимум в 2-х КБ (визуальная оценка) и величину глобального КР с пороговым значением 2,5 (количественная оценка). При этом отсутствие ДП в двух и более бассейнах и глобальный КР $> 2,5$ позволяет надежно исключать обструктивное МС поражение, а присутствие ДП ≥ 2 -х бассейнах и сниженный глобальный КР $\leq 2,5$ - позволяют с высокой специфичностью подтвердить данное состояние.

4. В целях оценки комплекса изменений, сопутствующих реваскуляризации миокарда, а также для оценки полноты проведенного интервенционного лечения, рекомендуется использовать данные количественной оценки кровотока в дополнение к стандартному анализу перфузионных нарушений.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Голухова Е.З. Характеристика миокардиального кровотока и коронарного резерва по данным ПЭТ/КТ у пациентов с ИБС с различной степенью стенозов коронарных артерий. /Голухова Е.З., Шурупова И.В., **Шахова А.А.**, Метелкина М.В., Асланиди И.П. //Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. 2021; 3: 67-83.
2. Голухова Е.З. Оценка информативности различных показателей миокардиального кровотока и перфузии по данным ПЭТ/КТ с аммонием у пациентов с МС поражением коронарного русла./ Голухова Е.З., Асланиди И.П., **Шахова А.А.**//Креативная кардиология. 2022; 3:340-354.
3. Голухова Е.З. Регионарные показатели перфузии и кровотока миокарда по данным количественной позитронно-эмиссионной

томографии как индикаторы многососудистого поражения коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца. / Голухова Е.З., Асланиди И.П., Шурупова И.В., **Шахова А.А.** // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2023; 2: 161-172.

4. **Shakhova A.** Impaired myocardial perfusion and blood flow in patients with multivessel CAD: diagnostic solution capabilities. / Shakhova A., Aslanidis I., Shurupova I. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2022; 49 (Suppl 1): 751- 336.

5. **Shakhova A.** Do global values of myocardial blood flow and perfusion objectively reflect the extent and severity of atherosclerotic lesions in patients with stable coronary artery disease./ Shakhova A., Aslanidis I., Shurupova I. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2022; 49 (Suppl 1): 751 - 334.

6. Асланиди И.П. Оценка диагностической эффективности различных показателей миокардиального кровотока и перфузии по данным ПЭТ/КТ с аммонием при идентификации МС поражения коронарного русла у больных со стабильной ИБС. / Асланиди И.П., Шурупова И.В., **Шахова А.А.**// Кардиологический вестник. 2022; 17: 117.

7. **Shakhova A.** Impact of revascularization on global quantitative myocardial blood flow values obtained during 13N-ammonia positron emission tomography and vasodilator stress in patients with stable form of CAD. / **Shakhova A.**, Aslanidis I., Shurupova I. // Abstract Book Interventional Cardiology conference of the Asia Pacific Region, India Live, Chennai. 2023; 31.

8. **Shakhova A.** Visual evaluation of myocardial perfusion versus quantitative assessment by 13N-ammonia Positron Emission Tomography: comparison of diagnostic approaches to identification of multivessel coronary disease. / **Shakhova A.**, Aslanidis I. // Abstract Book Interventional Cardiology conference of the Asia Pacific Region, India Live. 2023; 28.

9. **Шахова А.А.** Сравнение диагностической эффективности визуальной и количественной оценки перфузионных нарушений, выявленных по данным ПЭТ/КТ миокарда у пациентов с обструктивным поражением двух или трех коронарных артерий. / **Шахова А.А.**, Асланиди И.П., Шурупова И.В. // Материалы Четвертого Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» под ред. д.м.н. Бощенко А.А. – Томск: НИИ кардиологии Томского НИМЦ. 2023; 30.
10. Суркова Н.А. Особенности миокардиального кровотока и перфузии по данным динамической ПЭТ/КТ с ¹³N-аммонием у пациентов с наличием хронической коронарной окклюзии. / Суркова Н.А., Асланиди И.П., Шурупова И.В., **Шахова А.А.**, Румянцева М.Г., Кудзоева З.Ф., Трифонова Т.А. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2023; 24: 41.
11. Гаджиева А.Б. Роль современных методов диагностики при определении оптимальной тактики ведения пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. / Гаджиева А.Б., Шурупова И.В., **Шахова А.А.** // Сердечно-сосудистые заболевания. 2023; 24: 122.
12. **Shakhova A.** Does global value of myocardial flow reserve using ¹³N-ammonia positron emission tomography independently predict identification of multivessel coronary artery disease. / Shakhova A., Golukhova E., Aslanidis, I. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2023; 50: 898 -201.
13. **Shakhova A.** Defining a Significant Change with serial assessment of myocardial perfusion metrics, obtained during dynamic Positron Emission Tomography with ¹³ N-Ammonia in patients with CAD / Shakhova A., Golukhova E., Aslanidis I. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2023; 50: 898. - 202.