

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.132.2-007.271-073.756.8

Л.А. Бокерия, И.П. Асланиди, М.Г. Шавман, И.В. Шурупова, Т.А. Трифонова, И.В. Екаева

ИНФОРМАТИВНОСТЬ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИОКАРДИАЛЬНОГО КРОВОТОКА И КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВА ПО ДАННЫМ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С ¹³N-АММОНИЕМ, СОВМЕЩЕННОЙ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ, В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ СТЕНОЗОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Лео Антонович, академик РАН и РАМН, директор, orcid.org/0000-0002-6180-2619;

Асланиди Иракий Павлович, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделом, orcid.org/0000-0001-6386-2378;

Шавман Маргарита Геннадьевна, мл. науч. сотр., рентгенолог, orcid.org/0000-0002-3863-0927;

Шурупова Ирина Владимировна, доктор мед. наук, ст. науч. сотр., радиолог, orcid.org/0000-0002-2154-474X;

Трифорова Татьяна Аркадьевна, канд. мед. наук, заведующий отделением, orcid.org/0000-0002-9727-4213;

Екаева Ирина Владимировна, канд. хим. наук, вед. науч. сотр., orcid.org/0000-0002-5396-604X

Цель. Определить оптимальные пороговые величины миокардиального кровотока (МК) при нагрузке и коронарного резерва (КР) при позитронно-эмиссионной томографии с ¹³N-аммонием, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), для диагностики функциональной значимости стенозов коронарных артерий (КА) с сужением просвета 50% и более и оценить диагностическую информативность метода при обследовании больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследован 81 пациент (68 с ИБС, 13 – контрольная группа), которым выполнены стресс-ПЭТ/КТ в динамическом режиме и инвазивная коронарография (КГ); определены абсолютные величины МК и КР.

Результаты. Проанализировано 243 КА, из них 137 – с наличием значимых (50% и более) стенозов по данным инвазивной КГ. При ROC-анализе определены пороговые величины для диагностики стенозов КА с сужением просвета на 50% и более: МК при нагрузке 2,09 мл/мин/г и менее и КР 2,50 и менее с очень хорошим качеством модели. Так, для МК – AUC 0,86, доверительный интервал (ДИ) 0,84–0,94, $p < 0,001$, для КР – AUC 0,89, ДИ 0,81–0,92, $p < 0,001$. С использованием полученных пороговых значений были определены возможности метода в диагностике ИБС: для регионарного и сегментарного КР чувствительность, специфичность, точность диагностики составили 84, 92, 85% и 88, 69, 85% соответственно; для регионарного и сегментарного МК – 85, 69, 83% и 84, 61, 80% соответственно.

Выводы. Для определения значимого поражения КА оптимальными пороговыми значениями являются величины КР 2,50 и менее и МК при нагрузке 2,09 мл/мин/г и менее. Динамическая ПЭТ/КТ с ¹³N-аммонием обладает высокой точностью в диагностике ИБС. Диагностика поражения отдельно взятой артерии характеризуется высокой чувствительностью и меньшей специфичностью. Вероятно, это связано с тем, что снижение КР может быть обусловлено не только обструктивным поражением КА, но и эндотелиальной дисфункцией.

Ключевые слова: миокардиальный кровоток; коронарный резерв; позитронно-эмиссионная томография; компьютерная томография; ¹³N-аммоний.

Для цитирования: Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Шавман М.Г., Шурупова И.В., Трифонова Т.А., Екаева И.В. Информативность количественных показателей миокардиального кровотока и коронарного резерва по

данным позитронно-эмиссионной томографии с ^{13}N -аммонием, совмещенной с компьютерной томографией, в оценке функциональной значимости стенозов коронарных артерий. *Креативная кардиология*. 2019; 13 (1): 17–27. DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-1-17-27

Для корреспонденции: Шавман Маргарита Геннадьевна, e-mail: shavman.m@yandex.ru

L.A. Bockeria, I.P. Aslanidis, M.G. Shavman, I.V. Shurupova, T.A. Trifonova, I.V. Ekaeva

DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF QUANTITATIVE ^{13}N -AMMONIA POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY COMBINED WITH COMPUTED TOMOGRAPHY MEASURES OF MYOCARDIAL BLOOD FLOW AND CORONARY FLOW RESERVE FOR THE ASSESSMENT OF FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF CORONARY STENOSES

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Leo A. Bockeria, Academician of Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Medical Sciences, Director, orcid.org/0000-0002-6180-2619;

Irakliy P. Aslanidis, Dr Med. Sc., Professor, Head of Department, orcid.org/0000-0001-6386-2378;

Margarita G. Shavman, Junior Researcher, Radiologist, orcid.org/0000-0002-3863-0927;

Irina V. Shurupova, Dr Med. Sc., Senior Researcher, Radiologist, orcid.org/0000-0002-2154-474X;

Tat'yana A. Trifonova, Cand. Med. Sc., Head of Department, orcid.org/0000-0002-9727-4213;

Irina V. Ekaeva, Cand. Chem. Sc., Leading Researcher, orcid.org/0000-0002-5396-604X

Objective. The goal of this study was to determine the optimal cutoff values for stress myocardial blood flow (MBF) and coronary flow reserve (CFR) derived by ^{13}N -ammonia positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) for the detection of coronary stenoses 50% and more and to evaluate the diagnostic performance of the method in patients with suspected coronary artery disease (CAD).

Material and methods. 81 patients underwent dynamic stress-PET/CT and invasive coronary angiography; the absolute values of MBF and CFR were calculated.

Results. We analyzed 243 coronary arteries (CA), including 137 with significant (50% and more) stenosis by invasive coronary angiography. Using the ROC-analysis optimal cutoff value for the detection of coronary stenoses 50% and more for stress MBF was 2.09 and less ml/min/g and for CFR was 2.50 and less with a very good model quality: for MBF the area-under-the-ROC curve (AUC) 0.86, $p < 0.001$ and for CFR AUC 0.89, $p < 0.001$. Using the obtained cutoff values, the diagnostic performance of PET/CT for the detection of CAD were assessed: sensitivity, specificity and diagnostic accuracy for regional and segmental CFR were 84, 92, 85% and 88, 69, 85% respectively; for MBF – 85, 69, 83% and 84, 61, 80% respectively.

Conclusion. The optimal cutoff values for the detection of significant coronary stenoses are CFR 2.50 and less and stress MBF 2.09 ml/min/g and less. Dynamic PET/CT showed a high accuracy in the detection of CAD. Detection of obstructive lesion of a single artery is characterized by high sensitivity and lower specificity. These results might be determined by the decrease of CFR due to not only by obstructive CA lesions, but also by endothelial dysfunction.

Keywords: myocardial blood flow; coronary flow reserve; positron emission tomography; computed tomography; ^{13}N -ammonia.

For citation: Bockeria L.A., Aslanidis I.P., Shavman M.G., Shurupova I.V., Trifonova T.A., Ekaeva I.V. Diagnostic performance of quantitative ^{13}N -ammonia positron emission tomography combined with computed tomography measures of myocardial blood flow and coronary flow reserve for the assessment of functional significance of coronary stenoses. *Creative Cardiology*. 2019; 13 (1): 17–27 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-1-17-27

For correspondence: Margarita G. Shavman, e-mail: shavman.m@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received February 19, 2019

Accepted February 22, 2019

Введение

Оценка гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий (КА) является неоспоримо важным этапом при выборе тактики лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1–3]. На протяжении многих лет ученые во всем мире ведут работы по изучению и апробированию различных неинвазивных диагностических методик, которые помогли бы ответить на вопросы, есть ли необходимость в инвазивной диагностике и какой из возможных вариантов лечения предпочтительнее в конкретной ситуации.

Опыт применения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) миокарда с целью диагностики обструктивной ИБС насчитывает около 35 лет. Изначально в клинической практике при ПЭТ-сканировании сердца использовали только статический режим сканирования для полуколичественной оценки ишемии. С 1990-х годов, благодаря разработке программ динамического сканирования, стала возможна количественная оценка миокардиального кровотока (МК) в абсолютных единицах (мл/мин/г) с последующим расчетом коронарного резерва (КР) [4–5]. С начала 2000-х годов эта методика стала внедряться в клиническую практику. В настоящее время динамическая стресс-ПЭТ/КТ применяется достаточно широко с различными радиофармпрепаратами (РФП) как циклотронного производства (^{13}N -аммоний, ^{15}O -вода, ^{18}F -флурпидаз), так и генераторного (^{82}Rb -хлорид), в России ее используют единичные ПЭТ-центры [6]. Но, несмотря на определенный опыт, в мировом сообществе до сих пор нет стандартизации в отношении пороговых величин КР и МК при нагрузке для каждого из РФП. Прежде всего это связано с различиями в протоколах сканирования и программах последующей обработки. Поэтому в настоящее время определение собственных пороговых значений является важной составляющей работы каждого ПЭТ-центра в аспекте кардиологических процедур.

Таким образом, считаем актуальным представить опыт применения динамической стресс-ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием у пациентов с ИБС в ПЭТ-центре НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева. Целью нашего исследования является определение пороговых величин МК при нагрузке и КР для диагностики обструктивной ИБС, а также оценка диагностической информативности метода.

Материал и методы

В исследование включены результаты обследования 81 пациента, из них 68 человек с подтвержденной ИБС, 13 – с низкой вероятностью ИБС (группа контроля). Всем пациентам были выполнены стресс-ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием в динамическом режиме и инвазивная коронарография (КГ).

Критериями исключения являлись наличие у пациентов обширных трансмуральных рубцовых изменений миокарда левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и/или перфузионной ПЭТ/КТ, наличие в анамнезе операций шунтирования коронарных артерий, протезирования клапанов сердца, клапанная патология сердца, атриовентрикулярная блокада II или III степени, тяжелая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по NYHA), фракция выброса (ФВ) менее 40%, выраженная гипертрофия ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки или задней стенки ЛЖ более 20 мм по ЭхоКГ).

Клиническая характеристика обследованных пациентов и здоровых лиц представлена в таблице 1. По данным инвазивной КГ стеноз считали значимым, если он сужал просвет КА на 50% и более. Оценивали главные КА (переднюю межжелудочковую ветвь, огибающую ветвь и правую коронарную артерию) и проксимальные отделы ветвей первого порядка (диагональной ветви 1, ветви тупого края 1, заднебоковой и задней межжелудочковой ветвей).

Для группы пациентов с низкой вероятностью ИБС ($n=13$, возраст 34 года – 70 лет, средний возраст 55 ± 10 лет) были

Клиническая характеристика пациентов с ИБС и здоровых лиц
 Clinical characteristics of the patients with coronary artery disease and healthy patients

Показатель	Пациенты с ИБС (n=68)	Контрольная группа (отсутствие стенозов по данным инвазивной КГ) (n=13)	p
Возраст, лет, M±SD	64±10	55±10	<0,005
Число пациентов мужского пола, n (%)	45 (66,2)	8 (61,5)	0,748
ИМТ, кг/м ² , M±SD	29,1±4,2	29,9±4,4	0,559
Ожирение (ИМТ более 30 кг/м ²), n (%)	25 (36,7)	5 (38,4)	0,908
Боли (типичные), n (%)	46 (67,6)	0	<0,001
Одышка, n (%)	10 (14,7)	1 (7,7)	0,499
Артериальная гипертензия, n (%)	62 (91,2)	9 (69,2)	<0,05
Сахарный диабет, n (%)	22 (32,3)	0	<0,05
Нарушение ритма сердца, n (%)	18 (26,5)	2 (15,4)	0,396
ОИМ не трансмуральный, n (%)	20 (29,4)	0	<0,05
Стентирование коронарных артерий, n (%)	28 (41,2)	0	<0,01
Гипертрофия ЛЖ, n (%)			
умеренная (14–17)	23 (33,8)	0	0,014
значительная (18–20 мм)	4 (5,9)	0	0,370
Фракция выброса ЛЖ, M±SD	61±6	62±4	0,508
ХСН I–II ФК, n (%)	58 (85,3)	0	<0,001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; КГ – коронарография; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

характерны отсутствие патологии КА (по данным инвазивной КГ стенозы во всех КА не превышали 30%) и клинико-инструментальных признаков патологии сердечно-сосудистой системы.

Позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, выполняли с РФП ¹³N-аммоний на гибридном сканере Biograph-64 (Siemens), сканирование проводили в динамическом режиме. Процедура выполнялась натощак, на фоне отмены β-блокаторов и нитратов пролонгированного действия за 48 ч, исключения употребления пищи и напитков, содержащих кофеин, за 24 ч. Исследование включало два этапа: сканирование на фоне

фармакологической нагрузки с аденозинтрифосфатом натрия (АТФ) и в покое. ¹³N-аммоний вводили внутривенно болюсно в дозе по 700–800 МБк. Методика проведения ПЭТ/КТ подробно описана ранее [7]. Для сканирования в динамическом режиме использовали программу List Mode; сбор данных выполняли в течение 10 мин по схеме: 6 кадров по 10 с, 4 кадра по 30 с, 1 кадр в течение 60 с, 1 кадр – 6 мин.

Данный протокол позволяет рассчитать количественную величину МК на нагрузке и в покое в абсолютных единицах (мл/мин на 1 г ткани миокарда) как для отдельных сегментов ЛЖ, так и среднюю величину МК для каждого из трех коронарных бассейнов

и его глобальную величину для всего ЛЖ. Для расчета данных величин использовали программное обеспечение Sagimas 2.9, разработанное в ПЭТ-центре г. Турку в Финляндии (Turku, PET Centre) [8]. Затем рассчитывали КР, который представляет собой безразмерную величину и является отношением МК на нагрузке к МК в по-

кое. Все показатели представлены в виде полярных диаграмм (рис. 1).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ SPSS 13.0 и MedCalc online.

Для определения оптимальных пороговых величин КР и МК при нагрузке был проведен ROC-анализ (receiver-operating

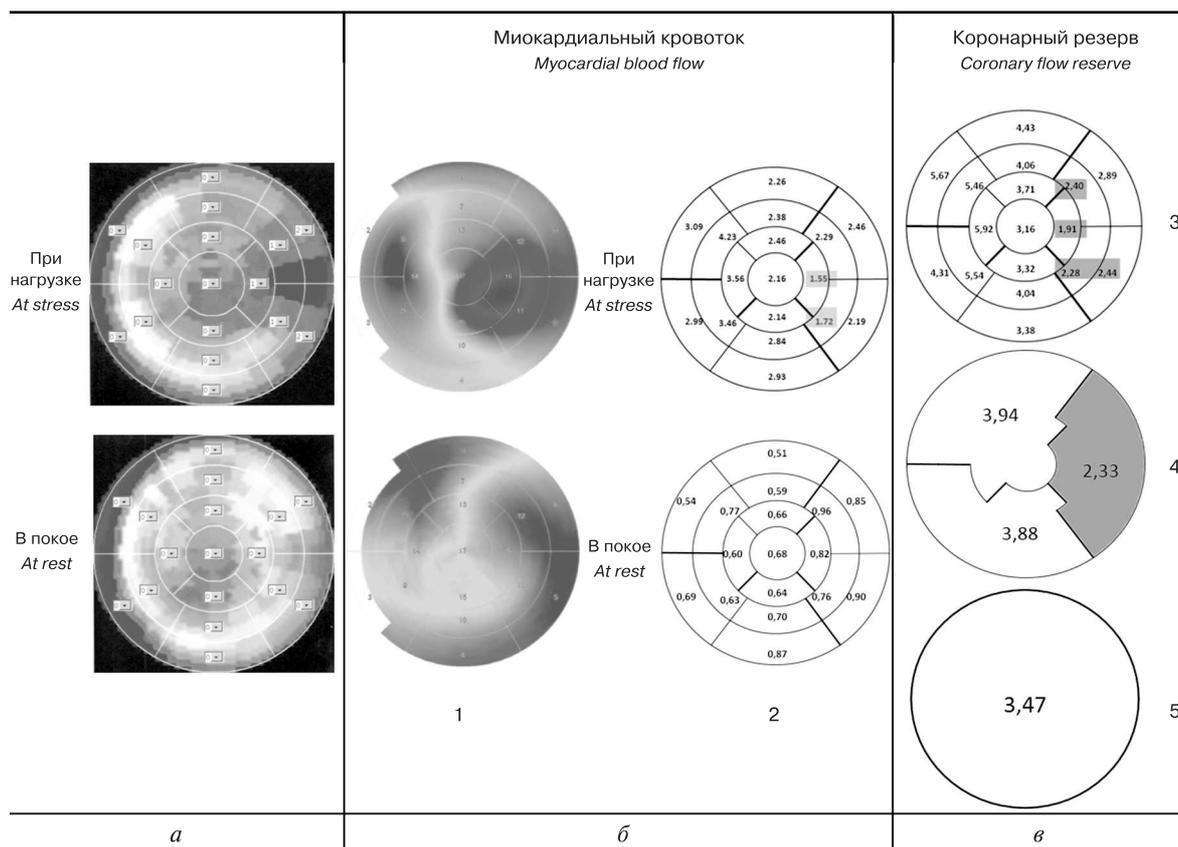


Рис. 1. Полярные диаграммы, полученные при полуколичественном (а) и количественном (б, в) расчетах по данным ПЭТ/КТ у пациента с наличием стенозов в огибающей ветви (ОВ) до 95% и в правой коронарной артерии (ПКА) – 50%:

а – полярная диаграмма представлена цветовой шкалой и визуально отражает распределение МК по сегментам ЛЖ: синий цвет соответствует наиболее низким значениям МК в бассейне ОВ; б (1, 2) – МК при нагрузке и в покое, абсолютные значения МК рассчитаны для каждого сегмента ЛЖ: зеленым цветом выделены значения меньше пороговой величины (2,09 и менее) в бассейне ОВ; в – КР рассчитан для каждого сегмента ЛЖ (3), каждого из трех бассейнов коронарных артерий (4) и глобальная величина для всего ЛЖ (5): голубым цветом выделены значения меньше пороговой величины (2,50 и менее) в бассейне ОВ при сохранении глобального КР в пределах нормы

Fig. 1. Polar diagrams obtained with semiquantitative (a) and quantitative (b, c) methods of myocardial perfusion analysis by positron emission tomography, combined with computed tomography, in a patient with stenosis in left circumflex artery (LCX) up to 95% and in right coronary artery – 50%:

a – the polar diagram is represented by the color scale and visually reflects the distribution of myocardial blood flow (MBF) in the LV segments: the blue color corresponds to the lowest MBF values in the LCX; b (1, 2) – MBF at stress and at rest, MBF values are calculated for each left ventricle (LV) segment: green color indicates values less than the cutoff value (2.09 and less) in the LCX; c) coronary flow reserve (CFR) is calculated for each segment of the LV (3), each of the three coronary territories (4) and the global value for the entire LV (5): the blue color indicates values less than the cutoff value (2.50 and less) in the LCX while global CFR is still in the normal range

characteristic) и выполнена оценка качества полученных моделей с определением площади под ROC-кривой (area under curve, AUC). Результаты исследования были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Если данные подчинялись нормальному распределению, был использован параметрический *t*-критерий Стьюдента; результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. В случае если закон распределения полученных данных отличался от нормального, к ним был применен непараметрический U-критерий Манна–Уитни; результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Для данной выборки пациентов расчитаны показатели диагностической значимости метода: чувствительность, специфичность, отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ), положительная прогностическая ценность (ППЦ) и точность. Данные инвазивной КГ использованы в качестве «золотого стандарта».

Результаты

По данным инвазивной КГ все пациенты с подтвержденной ИБС ($n=68$) имели значимые (50% и более) стенозы одной или нескольких КА, при этом трехсосудистое поражение КА выявлено у 20 (29%) человек, двухсосудистое – у 29 (43%) и однососудистое – у 19 (28%).

С целью диагностики поражения отдельно взятой артерии проанализировано 243 коронарных бассейна, из них 39 – в группе здоровых пациентов (интактные артерии) и 204 – в группе больных ИБС. При этом было выявлено 137 (67%) артерий с наличием значимых (50% и более) стенозов и 67 (33%) артерий – без стенозов.

Для определения оптимальных пороговых величин МК при нагрузке и КР сформирована группа артерий ($n=176$), из которых 39 – интактные КА здоровых лиц,

137 – стенозированные КА из группы больных ИБС. Учитывая частое смещение истинного коронарного бассейна относительно общепринятой схемы деления на артериальные территории, интактные артерии больных с ИБС ($n=67$) в данный анализ не вошли.

Были 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 нагрузки (0,86; 95% ДИ 0,81–0,92, $p < 0,001$) (рис. 2). Определены оптимальные пороговые значения соответствующих величин: МК при нагрузке 2,09 мл/мин/г и менее позволяет выявить стенозы КА 50% и более с чувствительностью 72% и специфичностью 90%. Для КР эта величина составила 2,50 и менее, в этом случае диагностика значимых (50% и более) стенозов КА возможна с чувствительностью 74% и специфичностью 95%.

Используя полученные пороговые значения МК и КР, мы изучили возможности диагностики ИБС у каждого из пациентов и поражения отдельно взятой артерии. Для этого мы применили два подхода: в первом случае за истинно положительный результат приняли снижение регионарных величин (в целом коронарном бассейне) МК при нагрузке до 2,09 мл/мин/г и менее или КР до 2,50 и менее, во втором случае – достаточно было снижения в двух рядом расположенных сегментах бассейна одной КА (2 сегмента и более).

Если исследование проводили с целью диагностики ИБС (для отдельного пациента), положительным результатом считали снижение соответствующего показателя как минимум в одном из трех коронарных бассейнов. Анализировали данные 81 человека: 68 больных ИБС и 13 – без патологии КА.

При значении регионарного МК при нагрузке 2,09 мл/мин/г и менее диагностировать ИБС можно с чувствительностью 85%, специфичностью 69%, ППЦ составила 93%, ОПЦ – 47%, точность – 83%; при использовании в качестве критерия сегментарного МК (2 сегмента и более) эти же показа-

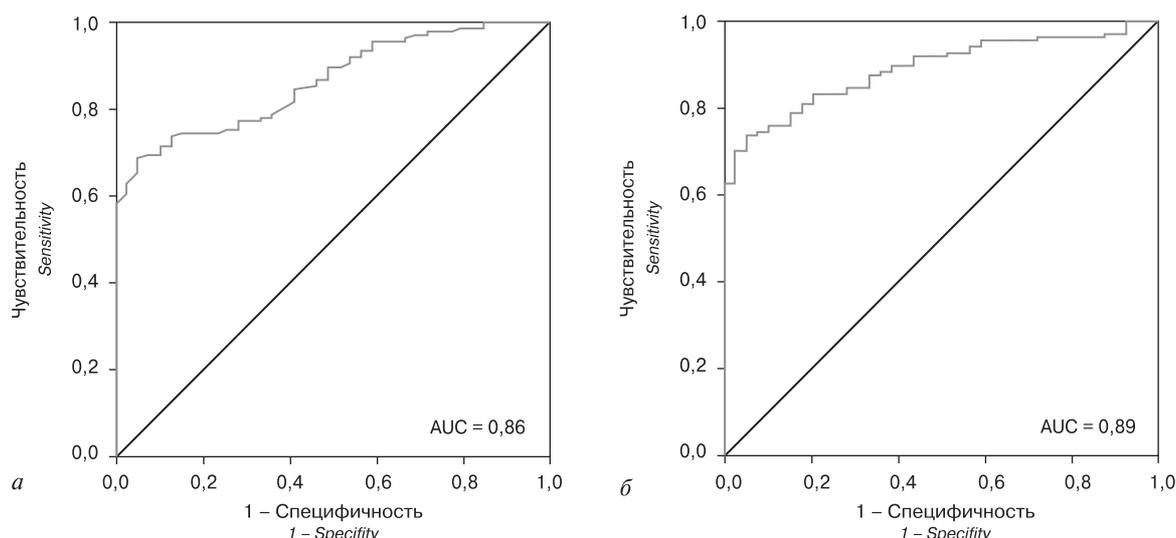


Рис. 2. Диагностическая точность метода в определении стенозов коронарных артерий на основании величины регионарного МК при нагрузке (а) и регионарного КР (б) методом построения ROC-кривых. Оптимальная пороговая величина для диагностики коронарных стенозов 50% и более для МК при нагрузке 2,09 мл/мин/г и менее, для КР – 2,50 и менее. ROC-кривая для КР (95% ДИ 0,84–0,94, $p < 0,001$), для МК нагрузки (0,86; 95% ДИ 0,81–0,92, $p < 0,001$).

Fig. 2. The diagnostic accuracy of the method in the detecting of coronary artery stenosis based on regional MBF at stress (a) and regional CFR (b) values using the ROC-curve method. The optimal cutoff values for detecting of 50% coronary stenoses or more for stress MBF is of 2.09 ml/min/g or less, for CFR is of 2.50 or less. The ROC-curve for CFR: 95% confidence interval (CI) 0.84–0.94, $p < 0.001$; the ROC-curve for stress MBF: 0.86; 95% CI 0.81–0.92, $p < 0.001$

тели составили 84, 61, 92, 42 и 80% соответственно (табл. 2).

Снижение регионарного КР до 2,50 и менее позволяет выявить ИБС с несколько более высокой информативностью: чувстви-

тельность 84%, специфичность 92%, ППЦ 98%, ОПЦ 52% и точность 85%; при снижении КР в двух или более рядом расположенных сегментах одного бассейна – 88, 69, 94, 53 и 85% соответственно.

Таблица 2

Диагностическая значимость миокардиального кровотока (МК) при нагрузке и коронарного резерва (КР) в диагностике ИБС*

Diagnostic performance of myocardial blood flow (MBF) at stress and coronary flow reserve (CFR) in the detecting of CAD

Параметр	Число пациентов	ИП	ИО	ЛП	ЛО	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЦ, %	ОПЦ, %	Точность, %
КР по бассейнам	81	57	12	1	11	84	92	98	52	85
КР по сегментам	81	60	9	4	8	88	69	94	53	85
МК по бассейнам	81	58	9	4	10	85	69	93	47	83
МК по сегментам	81	57	8	5	11	84	61	92	42	80

Примечание. ИП – истинно положительные результаты; ИО – истинно отрицательные; ЛП – ложно положительные; ЛО – ложно отрицательные; ППЦ – положительная прогностическая ценность; ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность.

* Определена информативность КР и МК по бассейнам: при снижении КР до 2,50 и менее и МК до 2,09 и менее в бассейне коронарной артерии (КА), по сегментам: при снижении в двух или более рядом расположенных сегментах бассейна одной КА.

Диагностическая значимость миокардиального кровотока (МК) при нагрузке и коронарного резерва (КР), рассчитанных при динамической ПЭТ/КТ с ¹³N-аммонием, в выявлении гемодинамически значимых стенозов отдельных коронарных артерий

Diagnostic performance of myocardial blood flow at stress (MBF) and coronary flow reserve (CFR), derived by dynamic ¹³N-ammonia PET/CT for detecting of functionally significant coronary stenosis

Параметр	Число пациентов	ИП	ИО	ЛП	ЛО	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЦ, %	ОПЦ, %	Точность, %
КР по бассейнам	243	101	67	39	36	74	63	72	65	69
КР по сегментам	243	111	62	44	26	81	58	71	70	71
МК по бассейнам	243	98	66	42	37	73	61	70	64	67
МК по сегментам	243	102	61	45	35	74	57	69	63	67

Примечание. Сокращения те же, что и в таблице 2.

Далее аналогичный подход мы использовали в той же группе пациентов ($n=81$), но для диагностики поражения отдельно взятой КА. Всего проанализировано 243 артерии, где 137 – стенозированные и 106 – интактные.

При использовании значения МК при нагрузке информативность метода составила: 1) при оценке регионарного значения – чувствительность 73%, специфичность 61%, ППЦ 70%, ОПЦ 64% и точность 67%; 2) при оценке по сегментам (2 сегмента и более) сопоставимые результаты – 74, 57, 69, 63 и 67% соответственно (табл. 3).

При использовании значения КР в диагностике поражения отдельно взятой артерии получены результаты: 1) при оценке регионарного значения – чувствительность 74%, специфичность 63%, ППЦ 72%, ОПЦ 65% и точность 69%; 2) при оценке по сегментам (2 сегмента и более) – 81, 58, 71, 70 и 71% соответственно.

В группе пациентов с ИБС ($n=68$) снижение КР диффузного характера (во всех трех коронарных бассейнах) отмечено у 22 (32%) человек. Из них только 6 пациентов имели действительно трехсосудистое поражение КА, 9 – двухсосудистое, 7 – однососудистое поражение. Следует отметить, что в группе здоровых лиц ни у одного человека не было выявлено снижения МК при

нагрузке или КР диффузного типа (в бассейнах всех трех КА).

Обсуждение

Для диагностики гемодинамически значимых стенозов КА в разных ПЭТ-центрах применяют не только различные РФП, протоколы сканирования, программы обработки изображений, но и отличающиеся расчетные величины кровотока и коронарного резерва. И как следствие, пороговые значения для каждого показателя значительно разнятся.

Общепринятым показателем количественной оценки нарушений перфузии миокарда является коронарный резерв, для расчета которого существуют различные модификации, но классически – это простое отношение величины МК при нагрузке к МК в покое. Некоторые исследователи рассчитывают скорректированное значение КР с целью устранения влияния гемодинамических параметров на обе величины МК, в большей степени в покое. В работе Д.В. Рыжковой в исследованиях с ¹³N-аммонием для КР, скорректированное на двойное произведение (произведение величин систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений), установлена пороговая величина 1,7 и менее для определения стеноза коронарной артерии более 50% (верифицирован-

ного по данным инвазивной КГ) с чувствительностью 94,3% и специфичностью 93,9%¹.

В 2016 г. J.M. Lee et al. опубликовали исследование, выполненное с ¹³N-аммонием, в котором определили оптимальную пороговую величину КР в группе пациентов с ИБС. Значимость стенозов КА была установлена на основании данных фракционного резерва кровотока (ФРК), который является современным «золотым стандартом» инвазивной диагностики. При ФРК 0,8 и менее пороговая величина КР менее 2,12 была принята оптимальной с чувствительностью 70%, специфичностью 66%, ППЦ 47%, ОПЦ 83%, точностью 67% [9].

В нашем исследовании для определения пороговых величин мы включили в анализ 176 артерий, в том числе 39 артерий без стенозов у пациентов без ИБС и 137 артерий с доказанными стенозами 50–100% по данным инвазивной КГ (без измерения ФРК) у пациентов с ИБС, интактные артерии у пациентов с ИБС в ROC-анализ не вошли. По результатам анализа оптимальной пороговой величиной для диагностики стенозов 50% и более является значение КР 2,50 и менее и МК при нагрузке 2,09 мл/мин/г и менее.

Известно, что снижение коронарного резерва может быть связано не только с низким кровотоком нагрузки, но и с высоким базальным кровотоком покоя. Последний может быть обусловлен не только ИБС и значимо варьировать у пациентов разных возрастных групп [10]. В связи с этим некоторые ученые полагают, что МК при нагрузке обладает более высокой информативностью и прямо указывает на снижение кровоснабжения в том или ином коронарном бассейне. В литературе активно обсуждается целесообразность использования этого показателя как самостоятельного диагностического критерия, в частности в исследованиях с применением ¹⁵O-воды в качестве перфузионного индикатора. При этом

пороговые значения МК при нагрузке варьируют от менее чем 1,86 мл/мин/г в работах I. Danad et al. до менее чем 2,5 мл/мин/г у S. Kajander et al. [11, 12].

Для ПЭТ/КТ миокарда с ¹³N-аммонием пороговые величины МК при нагрузке в отдельных исследованиях составили у V. Berti et al. менее 1,79 мл/мин/г [13], у J.M. Lee et al. менее 1,99 мл/мин/г [9]. В нашей работе мы получили сопоставимый результат – пороговое значение МК 2,09 мл/мин/г и менее. Однако в нашем случае сравнение ROC-кривых показало, что в диагностике стеноза КА с сужением просвета 50% и более для КР характерна модель несколько более высокого качества (AUC 0,89 для КР, AUC 0,86 для МК нагрузки, $p > 0,05$).

Далее в задачу исследования входил вопрос, что считать критерием снижения кровотока: должно ли быть достигнуто снижение *регионарного КР* (в бассейне как минимум одной КА) или достаточно снижения *сегментарного КР* в двух сегментах одного коронарного бассейна. Нам встретилось крайне мало работ, в которых авторы в качестве диагностического критерия используют не регионарный, а сегментарный МК и КР (см. рис. 1, б (2), в (3)), так как сегментарные показатели считаются более вариабельными и менее точными по сравнению с регионарными или глобальными (весь миокард). Так, V. Berti et al. провели исследование с применением нескольких РФП (¹³N-аммоний, ¹⁵O-вода, ⁸²Rb-хлорид), в котором оценивали диагностическую точность сегментарного МК у группы больных со значимыми стенозами только проксимальных сегментов главных КА. В частности, для ¹³N-аммония в качестве положительного результата было принято снижение МК при нагрузке менее чем до 1,79 мл/мин/г в двух или более сегментах одного коронарного бассейна или снижение одновременно МК при нагрузке менее чем до 1,79 мл/мин/г и КР менее чем до 2,06 как минимум в одном сегменте. Совокупный результат информативности теста в диагностике ИБС для всех трех

¹ Рыжкова Д.В. Позитронная эмиссионная томография в комплексной диагностике ишемической болезни сердца: Дис. ... д-ра мед. наук. Томск; 2008.

РФП составил: чувствительность 86%, специфичность 84% при общей точности 85%. Авторы считают, что показатели сегментарного МК могут быть использованы в качестве достоверного критерия, достаточно точно разграничивающего пациентов с ИБС и без заболевания [13]. Согласно результатам проведенного нами исследования точность была несколько выше при использовании значения регионарного МК по сравнению с сегментарным для диагностики ИБС (83% против 80) и сопоставима для отдельно взятой артерии (67%). При использовании КР отмечено обратное соотношение: точность для диагностики ИБС сопоставима для регионарного и сегментарного КР (85%) и несколько выше при использовании значения сегментарного КР по сравнению с регионарным для диагностики стеноза отдельно взятой артерии (71% против 69) (см. табл. 2 и 3).

В целом полученные нами данные свидетельствуют о высокой информативности метода, основанного на количественной оценке КР, в диагностике ИБС: чувствительность 84%, специфичность 92%, положительная прогностическая ценность 98%, отрицательная прогностическая ценность 52% и точность 85% (см. табл. 2).

В нашем исследовании зарегистрировано 11 ложноотрицательных случаев, из них с наличием максимальных стенозов артерий (75% и более) – 7 (64%) человек, с наличием пограничных стенозов (с сужением просвета 50–74%) – 4 (36%). Почти у половины пациентов – 5 (45%) МК при нагрузке был ниже пороговой величины при сохранном КР, при этом у большинства пациентов с максимальными стенозами (5 из 7) КР приближался к пороговым значениям (в пределах 2,52–2,66). Вероятно, в подобных сомнительных случаях следует учитывать данные КР и МК при нагрузке в совокупности. У трети пациентов – 4 (36%) наиболее выраженные стенозы определялись в дистальных отделах главных КА или ветвях второго порядка. Таким образом, ложноотрицательные результаты могут быть обус-

ловлены как гемодинамической незначимостью данных стенозов, так и наличием хорошо развитого коллатерального кровоснабжения, обеспечивающего адекватный кровоток в бассейне стенозированной артерии.

Был зафиксирован один ложноположительный случай, при котором снижение КР отмечалось в двух коронарных бассейнах (до 2,24 и 2,35). Данный результат был обусловлен тем, что значение МК в покое было значимо выше среднего (в пределах 1,41–1,82), при этом МК при нагрузке был в пределах нормы во всех бассейнах и сегментах ЛЖ. Вероятно, высокий МК в покое является индивидуальной особенностью и в подобных случаях, как было сказано выше, следует оценивать КР и МК при нагрузке в совокупности.

Таким образом, в нашем исследовании мы определили пороговые величины КР и МК при нагрузке в диагностике стенозов коронарных артерий с сужением просвета 50% и более. Оптимальным значением КР является величина 2,50 и менее, МК при нагрузке – 2,09 мл/мин/г и менее. Изучив различные варианты анализа количественных показателей (по сегментам и бассейнам КА) мы установили, что в диагностике ИБС регионарный КР обладает наилучшим соотношением чувствительности и специфичности: 84 и 92% соответственно.

Для выявления поражения отдельно взятой артерии значение КР также показало высокую информативность – чувствительность 81% и специфичность 63% (см. табл. 3). Более низкая специфичность методики, вероятно, связана с тем, что снижение КР может быть обусловлено не только обструктивным поражением КА, но и микроциркуляторной или эндотелиальной дисфункцией диффузного типа.

В заключение хотелось бы добавить, что неинвазивная количественная оценка кровотока при ПЭТ/КТ является важным инструментом при обследовании больных ИБС, не требующим дополнительного воздействия на организм пациента в виде повторного введения РФП или дополнитель-

ных этапов сканирования. Использование этой методики в любом ПЭТ-центре должно сопровождаться расчетом пороговых величин МК при нагрузке и КР, специфичных для конкретных фармпрепаратов и программ обработки, так как общепринятой стандартизации данных параметров до настоящего времени нет. Несмотря на это, с уверенностью можно сказать, что метод является высокочувствительным и высокоспецифичным в оценке значимости стенозов КА и может быть использован как самостоятельный инструмент, так и в комплексе с общепринятой полуколичественной оценкой стресс-перфузии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B., Barbato E., Tonino P.A., Piroth Z. et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 991–1001. DOI: 10.1056/NEJMoa1205361
2. Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J., Mancini G.B., Hayes S.W., Hartigan P.M. et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008; 117: 1283–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963
3. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1503–16. DOI: 10.1056/NEJMoa070829
4. Hutchins G.D., Schwaiger M., Rosenspire K.S., Krivokapich J., Schelbert H., Kuhl D.E. Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using N-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging. *JACC.* 1990; 15 (5): 1032–42.
5. Di Carli M., Czernin J., Hoh C.K., Gerbaudo V.H., Brunken R.C., Huang S.C. et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow and flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1995; 91: 1944–51.
6. Рыжкова Д.В., Колесниченко М.Г., Болдуева С.А., Костина И.С. Изучение состояния коронарной гемодинамики методом позитронной эмиссионной томографии у пациентов с коронарным синдромом X. *Сибирский медицинский журнал.* 2012; 27 (2): 50–6 / Ryzhkova D.V., Kolesnichenko M.G., Boldueva S.A., Kostina I.S. The assessment of coronary haemodynamics in patients with cardiac X syndrome using positron emission tomography. *Siberian Medical Journal.* 2012; 27 (2): 50–6 (in Russ.).
7. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Шурупова И.В., Шавман М.Г., Деревянко Е.П., Екаева И.В. Количественная неинвазивная оценка миокардиального кровотока и коронарного резерва методом динамической стресс-ПЭТ/КТ с ¹³N-аммонием в диагностике функциональной значимости стенозов коронарных артерий. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* 2017; 18 (5): 489–500. DOI: 10.24022/1810-0694-2017-18-5-489-500 / Bockeria L.A., Aslanidis I.P., Shurupova I.V., Shavman M.G., Derevyanko E.P., Ekaeva I.V. et al. Quantitative noninvasive assessment of myocardial blood flow and coronary flow reserve using dynamic ¹³N-ammonia stress-PET/CT for the detection of the functional significance of coronary stenosis. *The Bulletin of Bakoulev Center for Cardiovascular Diseases.* 2017; 18 (5): 489–500. DOI: 10.24022/1810-0694-2017-18-5-489-500 (in Russ.).
8. Nesterov S.V., Deshayes E., Sciagra R., Settimo L., Declerck J.M., Pan X.-B. et al. Quantification of myocardial blood flow in absolute terms using ⁸²Rb PET imaging: results of RUBY-10 – a multicenter study comparing ten computer analysis programs. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Imaging.* 2014; 7 (11): 1119–27. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.08.003
9. Lee J.M., Kim C.H., Koo B.-K., Hwang D., Park J., Zhang J. et al. Integrated myocardial perfusion imaging diagnostics improve detection of functionally significant coronary artery stenosis by ¹³N-ammonia positron emission tomography. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2016; 9: e004768. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004768
10. Czernin J., Muller P., Chan S., Brunken R.C., Porenta G., Krivokapich J. et al. Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation.* 1993; 88: 62–9.
11. Danad I., Raijmakers P.G., Appelman Y.E., Harms H.J., de Haan S., van den Oever M.L.P. et al. Hybrid imaging using quantitative H215O PET and CT-based coronary angiography for the detection of coronary artery disease. *J. Nucl. Med.* 2013; 54: 55–63. DOI: 10.2967/jnumed.112.104687
12. Kajander S., Joutsiniemi E., Saraste M., Pietila M., Ukkonen H., Saraste A. et al. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation.* 2010; 122: 603–13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.915009
13. Berti V., Sciagra R., Neglia D., Pietila M., Scholte A.J., Nekolla S. et al. Segmental quantitative myocardial perfusion with PET for the detection of significant coronary artery disease in patients with stable angina. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016; 43 (8): 1522–9. DOI: 10.1007/s00259-016-3362-0

Поступила 19.02.2019
Принята к печати 22.02.2019