

НОВЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ПОДХОД ОЦЕНКИ КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВА И ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ ПЭТ/КТ В ДИАГНОСТИКЕ ИБС

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

Цель исследования. Разработать оптимальный подход оценки данных позитронно-эмиссионной томографии с ^{13}N -аммонием, совмещенной с компьютерной томографией, (ПЭТ/КТ), который будет иметь максимальную диагностическую точность в выявлении стенозов коронарных артерий (КА) с сужением просвета $\geq 50\%$.

Материалы и методы. Обследовано 122 пациента (102 с ИБС, 22 – практически здоровые люди), которым выполнены стресс-ПЭТ/КТ в динамическом и статических режимах и селективная коронарография. Определена диагностическая информативность показателей: количественного – коронарный резерв (КР), полуколичественного – обратимый дефект перфузии миокарда (SDS), а также предлагаемого комбинированного подхода, включающего использование обоих показателей. Аналогичный анализ проведен в группе 306 КА, из них 200 – с наличием 50% стенозов.

Результаты. Диагностировать ИБС, обусловленную атеросклеротическим поражением КА, при использовании КР возможно с чувствительностью 69%, специфичностью 100%, точностью 74%; при использовании SDS – 79%, 70%, 78% соответственно. При этом комбинированный подход оценки кровотока и перфузии миокарда повышает информативность диагностики ИБС: чувствительность до 83%, точность до 86%, при сохранении специфичности на максимальном уровне – 100%.

Диагностировать стенозы отдельных КА ($\geq 50\%$) КР позволяет с чувствительностью 65%, специфичностью 80% и точностью 72%; показатель SDS – 56%, 81%, 67% соответственно. Комбинированный подход повышает информативность по сравнению со стандартными методиками: чувствительность 78%, специфичность 80%, точность 79%.

Выводы. Комбинированный подход оценки кровотока и перфузии миокарда по данным ПЭТ/КТ позволил существенно повысить информативность метода в диагностике ИБС и поражении отдельных коронарных артерий. Это стало возможным благодаря устранению ряда недостатков, к которым относятся сомнительные случаи снижения накопления ^{13}N -аммония по заднебоковой стенке или верхушке ЛЖ, а также возможности преодолеть эффект «сбалансированной ишемии» при анализе пациентов с многососудистым поражением КА по данным стандартного полуколичественного метода.

Ключевые слова: коронарный резерв, ПЭТ/КТ, диагностика ИБС.

Контактный автор: Шурупова И.В., e-mail: iffdoc@mail.ru

Для цитирования: Асланиди И.П., Бокерия Л.А., Шавман М.Г., Шурупова И.В., Екаева И.В. Новый комбинированный подход оценки коронарного резерва и перфузии миокарда по данным ПЭТ/КТ в диагностике ИБС. REJR 2020; 10(3):46-57. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-3-46-57.

Статья получена: 25.06.20

Статья принята: 19.08.20

ФГБУ «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.
г. Москва, Россия.

A NEW COMBINED APPROACH FOR ASSESSING CORONARY RESERVE AND MYOCARDIAL PERFUSION ACCORDING TO PET/CT IN THE DIAGNOSIS OF CORONARY ARTERY DISEASE

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

Purpose. To develop an optimal approach for evaluating ¹³N-ammonia positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) data which will have the highest diagnostic accuracy in the detection of coronary stenosis $\geq 50\%$.

Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

Material and methods. We examined 122 patients (102 with coronary artery disease (CAD), 22 – healthy people) who underwent dynamic and static stress-PET/CT and coronary angiography. Diagnostic performance of the following indicators was determined: quantitative – coronary flow reserve (CFR), semi-quantitative – reversible perfusion defect (SDS), as well as the proposed combined approach, including the use of both indicators. An analysis of 306 coronary arteries was performed in the same group of patients, of which 200 had significant ($\geq 50\%$) stenosis.

Results. The diagnostic performance of PET/CT in the detection of CAD due to atherosclerotic lesion was assessed: for CFR sensitivity was 69%, specificity – 100% and accuracy – 74%; for SDS – 79%, 70% and 78% respectively. At the same time the combined approach including the use of both indicators increases the diagnostic performance in the detection of CAD: sensitivity up to 83% and accuracy up to 86%, with maximum specificity – 100%.

The diagnostic performance in the detection of significant coronary stenosis (50-100%) was assessed: for CFR sensitivity was 65%, specificity – 80% and accuracy – 72%; for SDS – 56%, 81% and 67% respectively. The diagnostic performance of the combined approach was higher compared to standard methods: sensitivity was 78%, specificity – 80% and accuracy – 79%.

Conclusion. The combined approach for assessing CFR and SDS by PET/CT – quantitative and semi-quantitative analyzes – allowed us to significantly increase the diagnostic performance of the method both in the detection of CAD as well as a single coronary artery obstructive lesion. This became possible mainly due to the elimination of a number of disadvantages, which include doubtful cases of reduced ¹³N-ammonia accumulation in the posterolateral wall or the LV apex, as well as to overcome the “balanced ischemia” effect in the analysis of patients with multivascular CAD according to the standard semi-quantitative method.

Keywords: coronary flow reserve, PET/CT, the detection of CAD.

Corresponding author: Shurupova I.V., e-mail: iffdoc@mail.ru

For citation: Aslanidis I.P., Bockeria L.A., Shavman M.G., Shurupova I.V., Ekaeva I.V. A new combined approach for assessing coronary reserve and myocardial perfusion according to PET/CT in the diagnosis of coronary artery disease. REJR 2020; 10(3):46-57. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-3-46-57.

Received: 25.06.20

Accepted: 19.08.20

Точная неинвазивная диагностика ишемической болезни остается актуальной задачей современной кардиологии. Существует несколько методов неинвазивной визуализации сердца таких, как ОФЭКТ, стресс-эхокардиография, МРТ и ПЭТ, предназначенных для выявления и оценки тяжести ишемии миокарда, вызванной ИБС [1, 2]. КТ-коронароангиография (КТ-КАГ) в последние годы получила бурное развитие, было

показано, что метод достаточно точно исключает обструктивную ИБС. В тоже время положительная прогностическая ценность (ППЦ) КТ-КАГ остается недостаточно высокой. Необходимость дополнительной функциональной оценки при визуализации стенозов методом КТ-КАГ было подтверждено в нескольких исследованиях [3, 4]. Примерно половина поражений, считающихся обструктивными по данным КТ-КАГ, являются

Таблица №1. Клиническая характеристика пациентов с ИБС и практически здоровых лиц.

Признак	Пациенты с ИБС (n=102), абс. (%)	Контрольная группа (отсутствие стенозов по данным селективной КАГ) (n=20), абс. (%)	Достоверность различий (p)
Возраст, лет (mean ± SD)	63,6 ± 9,8	57,0 ± 9,3	< 0,01
Число пациентов:			
мужского пола	68 (67%)	11 (55%)	> 0,05
женского пола	34 (33%)	9 (45%)	
ИМТ, кг/м ² (mean ± SD)	28,9 ± 4,2	29,4 ± 4,6	> 0,05
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	38 (37%)	7 (35%)	> 0,05
Боли (типичные)	66 (65%)	0 (0%)	< 0,001
Одышка	14 (14%)	1 (5%)	> 0,05
ОИМ не трансмуральный	15 (15%)	0 (0%)	> 0,05
Артериальная гипертензия	94 (92%)	3 (15%)	< 0,001
Сахарный диабет	30 (29%)	0 (0%)	< 0,01
Нарушение ритма сердца	28 (27%)	3 (15%)	> 0,05
Стентирование коронарных артерий	46 (45%)	0 (0%)	< 0,001
Гипертрофия ЛЖ:			
умеренная (14-17 мм)	23 (22%)	0 (0%)	< 0,05
значительная (18-20 мм)	3 (3%)	0 (0%)	> 0,05
Фракция выброса ЛЖ (mean ± SD)	60,6 ± 5,9	62,5 ± 4,1	> 0,05
ХСН I-II ФК	47 (46%)	0 (0%)	< 0,001

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

гемодинамически незначимыми по данным фракционного резерва кровотока (ФРК, FFR) [5]. Таким образом, неинвазивная комплексная оценка коронарной анатомии с учетом перфузии может дать дополнительную информацию и может уменьшить количество инвазивных диагностических процедур путем более обоснованного направления пациентов на катетеризацию.

В настоящее время достижение этой цели возможно с помощью доступных протоколов ПЭТ/КТ сердца [1]. ПЭТ обладает уникальной способностью количественно определять миокардиальный кровоток (МК) в абсолютных величинах, как правило, с меньшим радиационным воздействием на пациента, по сравнению с ОФЭКТ. Количественная ПЭТ предусматривает оценку нескольких параметров, полученных в покое и на фоне гиперемии, а также резерв коронарного кровотока (КР). В ряде исследований (Наджири et al.) продемонстрировано, что гиперемический кровоток может быть более точным диагностическим критерием, чем КР или оценка визуальных дефектов [6]. Тем не менее, данные о точности количественных показателей

по данным ПЭТ остаются ограничены, в виду большого разнообразия протоколов исследования, программ обработки и различий в используемых перфузионных индикаторах. В задачи нашего исследования входила оценка точности каждого из изучаемых количественных параметров и возможности интеграции количественной и полуколичественной оценки перфузии при использовании радиофармпрепарата ¹³N-аммония.

Материалы и методы.

В исследование включены 122 пациента, из них 102 – с подтвержденной ИБС и 20 – практически здоровые (группа контроля). Всем пациентам выполнены стресс-ПЭТ/КТ с ¹³N-аммонием в динамическом и статическом режимах, а также селективная коронароангиография (КАГ).

По данным селективной КАГ все пациенты группы ИБС (n=102, возраст от 37 до 85 лет) имели стенозы одной или нескольких коронарных артерий (КА) 50-100%; из них выраженные стенозы 75-100% имели место у 63 человек (62%), пограничные стенозы 50-74% – у 39 человек (38%).

Таблица №2. Сопоставление результатов различных методик ПЭТ/КТ в диагностике ИБС: количественной, полуколичественной и комбинированной оценки кровотока и перфузии миокарда с данными селективной коронарографии.

Метод анализа данных ПЭТ/КТ	Селективная коронарография	
	Стеноз 50-100% (n=102)	Нет изменений (n=20)
Коронарный резерв		
Снижение (положительный результат), n	70	0
Нет снижения (отрицательный результат), n	32	20
SDS		
Есть дефект перфузии, n	81	6
Нет дефекта перфузии, n	21	14
Комбинированная оценка кровотока и перфузии (КР + SDS)		
Снижение (положительный результат), n	85	0
Нет снижения (отрицательный результат), n	17	20

С целью диагностики поражения отдельно взятой КА проведен анализ 366 коронарных бассейнов, из них: 306 – в группе больных ИБС и 60 – в группе практически здоровых пациентов (интактные артерии). При этом было выявлено 200/306 артерий с наличием значимых ($\geq 50\%$) стенозов и 106/306 артерий – без стенозов.

Критериями исключения стали: наличие у больных обширных трансмуральных рубцовых изменений миокарда ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и/или перфузионной ПЭТ/КТ, наличие в анамнезе операций шунтирования коронарных артерий, протезирования клапанов сердца, клапанная патология сердца, АВ-блокада 2 или 3 степени, тяжелая сердечная недостаточность (NYHA IV), ФВ $<40\%$, выраженная гипертрофия ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки или задней стенки ЛЖ более 20 мм по ЭхоКГ).

Клиническая характеристика обследованных больных ИБС представлена в таблице №1. Стеноз считали значимым, если по данным селективной КГ он сужал просвет КА на 50% и более. Оценивали артерии: переднюю межжелудочковую ветвь, огибающую ветвь, правую коронарную артерию, а также проксимальные отделы ветвей первого порядка.

В группу практически здоровых лиц (n=20, возраст от 34 до 74 лет) вошли пациенты без патологии КА (по данным селективной КГ

стенозы во всех КА не превышали 30%) и клинико-инструментальных признаков патологии сердечно-сосудистой системы. Среди факторов риска превалировало ожирение (n=7; 35%). Клиническая характеристика здоровых лиц представлена в таблице №1.

ПЭТ/КТ выполняли с радиофармпрепаратом ^{13}N -аммоний на сканере Biograph-64 («Siemens»), сканирование проводили в динамическом режиме с помощью программы List Mode. Процедуру выполняли натощак, после отмены β -блокаторов и нитратов пролонгированного действия за 48 часов, исключения употребления пищи и напитков, содержащих кофеин, за 24 часа. Исследование включало два этапа: сканирование на фоне фармакологической нагрузки с аденозинтрифосфатом натрия и в покое. ^{13}N -аммоний вводили внутривенно болюсно активностью по 700-800 МБк. Методика проведения ПЭТ/КТ подробно описана ранее [7].

Динамический протокол сканирования позволяет рассчитать количественную величину миокардиального кровотока (МК) при нагрузке (гиперемический кровоток) и в покое в абсолютных единицах (мл/мин на 1 грамм ткани миокарда). Далее рассчитывается коронарный резерв (КР), который представляет собой безразмерную величину и является отношением МК при нагрузке к МК в покое. С помощью программного обеспечения «Carimas 2.9» [8]

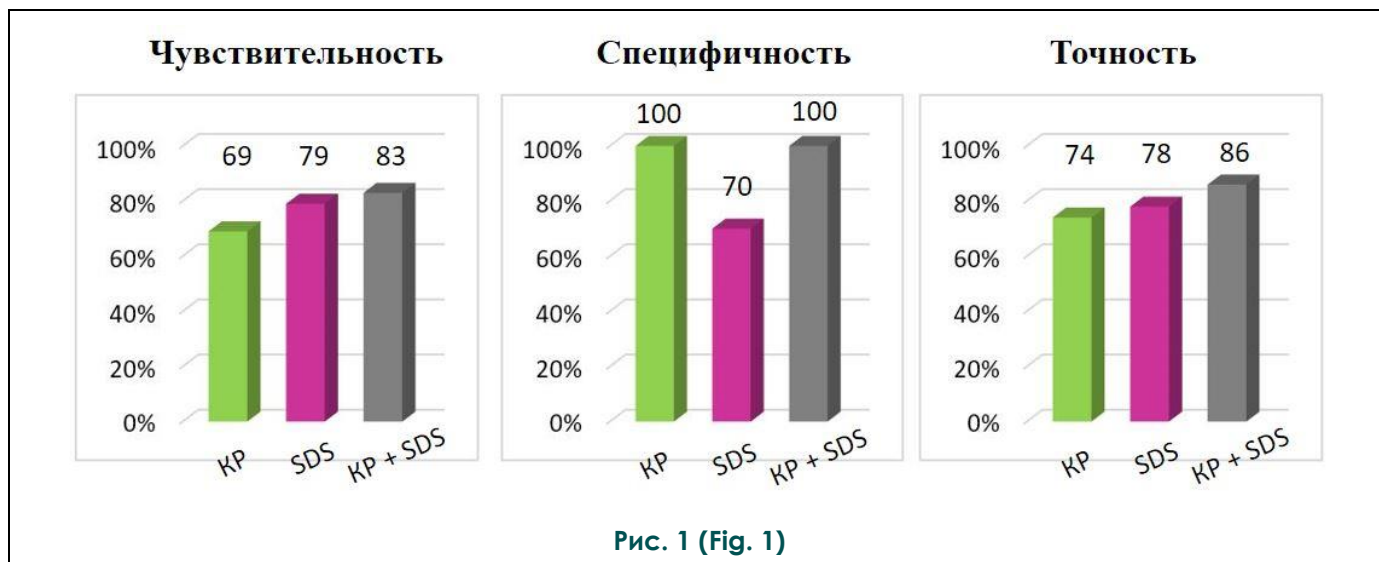


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. Диаграммы.

Диагностическая значимость различных методик оценки кровотока и перфузии миокарда по данным ПЭТ/КТ в диагностике ИБС: регионарного коронарного резерва (КР), суммарного балла ишемии (SDS) и комбинированной методики (КР + SDS).

Fig. 1. Diagrams.

Diagnostic value of various methods for assessing blood flow and myocardial perfusion by PET/CT in the diagnosis of coronary artery disease: regional coronary reserve (КР), total ischemia score (SDS) and combined technique (КР + SDS).

указанные показатели возможно рассчитать для отдельных сегментов ЛЖ, среднюю величину для каждого из трех коронарных бассейнов и глобальную величину для всего ЛЖ. Характеристика данных показателей в виде полярных диаграмм также представлена ранее [9].

В данном исследовании предложена и изучена информативность комбинированной методики оценки кровотока и перфузии миокарда в диагностике ИБС, обусловленной атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Из показателей количественной методики использована только регионарная величина КР, характеризующая один коронарный бассейн; из показателей полуколичественной методики – SDS (обратимый дефект перфузии миокарда) – показатель выраженности ишемии.

При анализе данных ПЭТ/КТ с помощью только одного показателя (стандартный подход) за положительный результат принимали:

1) для диагностики ИБС у отдельно взятого пациента:

– для регионарного КР – снижение величины в одном из трех коронарных бассейнов до $\leq 2,50$;

– для SDS – наличие обратимого дефекта перфузии, при условии $SDS \geq 2$ баллов.

2) для диагностики отдельных коронарных стенозов:

– для регионарного КР – снижение величины в отдельно взятом коронарном бассейне

до $\leq 2,50$;

– для SDS – наличие 1-2 сегментов со сниженной перфузией в отдельно взятом коронарном бассейне (при условии $SDS \geq 2$ баллов во всем миокарде ЛЖ).

При анализе данных ПЭТ/КТ с помощью комбинированной методики за положительный результат было принято наличие одного или двух условий – снижение регионарного КР до $\leq 2,50$ и/или наличие обратимого дефекта перфузии, основываясь на $SDS \geq 2$:

1) для диагностики ИБС – в одном из трех коронарных бассейнов;

2) для диагностики отдельных коронарных стенозов – в каждом коронарном бассейне.

При наличии снижения перфузии по данным SDS в области заднебоковой стенки или верхушки ЛЖ, но нормальной величине КР, результат считали отрицательным.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ SPSS 13.0 и MedCalc online. Все результаты были проверены на нормальность распределения признака с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Закон распределения полученных данных отличался от нормального, поэтому достоверность межгрупповых различий оценивали при помощи непараметрического критерия U-критерия Манна-Уитни для двух независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица №3. Сопоставление результатов различных методик ПЭТ/КТ в диагностике стенозов отдельных коронарных артерий 50-100%: количественной, полуколичественной и комбинированной оценки кровотока и перфузии миокарда с данными селективной коронарографии.

Метод анализа данных ПЭТ/КТ	Селективная коронарография	
	Стеноз 50-100% (n=200)	Нет изменений (n=166)
Коронарный резерв		
Снижение (положительный результат), n	129	33
Нет снижения (отрицательный результат), n	71	133
SDS		
Есть дефект перфузии, n	111	31
Нет дефекта перфузии, n	89	135
Комбинированная оценка кровотока и перфузии (КР + SDS)		
Снижение (положительный результат), n	155	33
Нет снижения (отрицательный результат), n	4	133

Результаты.

Изучена информативность комбинированной методики оценки кровотока и перфузии миокарда в диагностике ИБС у отдельного пациента с наличием стенозов 50-100%.

При использовании только количественного показателя КР истинно-положительные (ИП) результаты составили 70/102 (69%), истинно-отрицательные (ИО) – 20/20 (100%), ложноположительные (ЛП) – 0/20 (0%), ложноотрицательные (ЛО) – 32/102 (31%). При использовании только полуколичественного показателя SDS ИП результаты составили 81/102 (79%), ИО – 14/20 (70%), ЛП – 6/20 (30%), ЛО – 21/102 (21%), (табл. №2).

При применении комбинированной методики (КР + SDS) ИП случаев отмечено 85/102 (83%), ИО – 20/20 (100%), ЛП – 0/20 (0%) и ЛО – 17/102 (17%), (табл. №2).

Таким образом, диагностировать ИБС при использовании КР можно с чувствительностью 69%, самой высокой специфичностью 100%, положительная прогностическая ценность (ППЦ) составила 100%, отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) – 38% и точность – 74%; при использовании SDS – 79%, 70%, 93%, 40% и 78% соответственно (рис. 1).

В то время как с помощью комбинированного подхода оценки кровотока и перфузии

диагностировать ИБС возможно с самой высокой информативностью: с чувствительностью 83%, специфичностью 100%, ППЦ 100%, ОПЦ 54% и точностью 86% (рис. 1).

При использовании комбинированной методики в диагностике ИБС ложноотрицательные результаты выявлены всего у 17/102 человек (17%). При этом у 16 из них все стенозы были пограничные (с сужением просвета 50-74%) и, вероятно, являлись гемодинамически не значимыми. Ложноположительных результатов не выявлено.

Диагностика стенозов отдельных коронарных артерий с сужением просвета на 50-100% по данным комбинированной методики количественной оценки кровотока и полуколичественной оценки перфузии миокарда.

При количественном анализе и использовании только показателя КР количество ИП случаев было 129/200 (65%), ИО – 133/166 (80%), ЛП – 33/166 (20%) и ЛО – 71/200 (35%). При полуколичественном анализе и применении показателя SDS ИП результаты составили 111/200 (56%), ИО – 135/166 (81%), ЛП – 31/166 (19%) и ЛО – 89/200 (44%), (табл. №3).

При использовании комбинированной методики (КР + SDS) ИП случаев было 155/200 (78%), ИО – 133/166 (80%), ЛП – 33/166 (20%), ЛО – 45/200 (22%), (табл. №3).



Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. Диаграммы.

Диагностическая значимость различных методик оценки кровотока и перфузии миокарда по данным ПЭТ/КТ в диагностике стенозов отдельных коронарных артерий 50-100%: регионарного коронарного резерва (КР), суммарного балла ишемии (SDS) и комбинированной методики (КР + SDS).

Fig. 2. Diagrams.

The diagnostic significance of various methods for assessing blood flow and myocardial perfusion according to PET/CT in the diagnosis of stenotic lesions of individual coronary arteries is 50-100%: regional coronary reserve (КР), total ischemia score (SDS) and combined technique (КР + SDS).

Из чего следует, что применение количественного показателя КР позволяет диагностировать поражение отдельных КА с чувствительностью 65%, специфичностью 80%, ППЦ 80%, ОПЦ 65% и точностью 72%; при использовании полуколичественного показателя SDS – 56%, 81%, 78%, 60% и 67% соответственно (рис. 2).

С помощью комбинированного подхода диагностика возможна с более высокой информативностью по сравнению со стандартными методиками: чувствительность 78%, специфичность 80%, ППЦ 82%, ОПЦ 75% и точность 79% (рис. 2).

При использовании комбинированной методики оценки кровотока и перфузии миокарда ложноотрицательные результаты выявлены в 45/200 артерий (23%). При этом более чем в половине ложных случаев (28/45) отмечены пограничные стенозы 50-74%. В остальных стенозированных 17 артериях кровотоков сохранен, не смотря на наличие выраженных стенозов 75-100%.

Ложноположительные случаи выявлены в 33/166 артерий (20%), и все они обусловлены снижением КР. При этом, ложноположительные случаи, связанные с SDS, были исключены благодаря нормальным значениям КР. В целом, в 25 артериях ложные результаты определялись у пациентов, принадлежащих к группе диффузного снижения КР (19 пациентов).

Обсуждение.

Использование КР и МК на фоне гиперемии (на фоне стресса) в дополнении к полуколичественным показателям перфузии миокарда (SSS и SDS) с целью повышения точности диагностики ИБС по данным ПЭТ встречается в ряде опубликованных зарубежных работ, причем в качестве перфузионного индикатора фигурируют как ¹³N-аммоний [6, 10, 11], так и ⁸²Rb-хлорид [12, 13].

В нашем исследовании в диагностике ИБС (≥50%) у отдельно взятого пациента более чувствительным оказался показатель полуколичественной оценки SDS – 79% (по сравнению с КР – 69%), в то же время величина коронарного резерва была более специфична – 100% (по сравнению с SDS – 70% и SSS – 50%), (рис. 1). Таким образом, оценка точности изучаемых нами параметров в диагностике ИБС с наличием стенозов 50-100% не выявила показатель с однозначно высокой информативностью.

В зарубежной литературе отмечается большая вариабельность результатов. Среди множества исследований, изучающих диагностическую точность ПЭТ/КТ, достаточно сложно найти два аналогичных исследования, полностью совпадающих по условиям их проведения. Так в работе Morton с соавт. в диагностике ИБС с использованием ¹³N-аммония чувствительность и специфичность КР по сравнению с нашими показателями оказались более сбалансированными: 82% и 87% соответственно [14].

При этом пороговая величина КР $\leq 1,44$ в их работе была ниже общепринятой, более того, за положительный результат принято снижение КР в двух или более сегментах одного коронарного бассейна с сужением просвета сосуда $\geq 70\%$ по данным инвазивной КГ, а весь анализ данных выполнен на малой группе пациентов ($n = 38$).

В работе Najjiri с соавт., выполненной с ^{13}N -аммонием на моно-ПЭТ-сканере, авторы указывают на преимущества КР нагрузки в диагностике ИБС по сравнению с полуколичественной оценкой: чувствительность составила 62% и 48% соответственно, специфичность для всех показателей отмечена на одном уровне 82-85% [6].

В нашей работе высокая специфичность (100%) наблюдалась при сравнительно высоком пороге отсечки: КР $\leq 2,5$. Однако сопоставимые данные приведены в исследовании Ito с соавт., которые в качестве пороговой величины КР для ^{15}O -воды приняли значение 2,8, в то время как наиболее распространенным порогом является 2,0. Специфичность диагностики ИБС в этом случае составила 100%, а чувствительность – 95% [15].

Определенное влияние на соотношение чувствительности и специфичности диагностики в нашем исследовании оказал качественный состав исследуемой группы: преобладали больные с подтвержденной ИБС, которые составили до 84%, а группу контроля – только 16% пациентов. В других работах больные с подтвержденной ИБС составляли меньшую долю от общего количества пациентов: 39% (Najjiri et al.) и 69% (Ito et al.) [6, 15].

Кроме того, в большинстве работ в качестве критерия патологии использовалась величина глобального КР. Мы приняли решение использовать в качестве критерия снижение регионарного КР как минимум в одном коронарном бассейне, чтобы избежать гиподиагностики в случаях умеренного снижения КР в одном бассейне, не влияющего на величину глобально.

Возвращаясь к нашим результатам, при сравнении точности параметров количественной и полуколичественной методик, чувствительность диагностики ИБС была с некоторым преимуществом в пользу SDS (79%). Специфичность, как уже указывалось, была выше при количественной ПЭТ (КР – 100% по сравнению с SDS – 70%). Мы считаем, что это обусловлено особенностями обмена ^{13}N -аммония именно в боковой стенке ЛЖ (бассейн ОВ), вследствие чего по данным полуколичественной оценки в этой зоне у многих больных определяется снижение накопления препарата, выраженное в той или иной степени и не связанное с истинным снижением перфузии.

Кроме того, ложноположительные резуль-

таты отмечены при наличии умеренного снижения накопления ^{13}N -аммония в области верхушки ЛЖ, что обусловлено анатомическими особенностями (более тонкий миокард в данной зоне у некоторых пациентов).

Во всех вышеуказанных случаях количественная оценка кровотока показала отсутствие отклонений от нормы, что и позволило повысить специфичность диагностики до 100%. Это доказывает, что в подобных ситуациях количественная оценка обладает несомненным преимуществом и помогает дифференцировать патологическое снижение накопления ^{13}N -аммония от физиологического.

Хотя большинство исследований продемонстрировали высокую информативность количественных показателей ПЭТ/КТ сердца, но, по крайней мере, в двух крупных работах были высказаны опасения относительно возможного снижения специфичности, вероятно, из-за влияния атеросклероза диффузного типа и микровазкулярной дисфункции. Из результатов этих работ следует, что сохраненные глобальные КР ($>2,0$) и МК нагрузки ($>2,0$ мл/мин/г) имеют превосходную ОПЦ и достоверно исключают наличие ИБС с высоким риском (поражение ствола ЛКА и трехсосудистое поражение): отрицательная прогностическая ценность $>95\%$ [12, 13, 16]. С другой стороны, низкие значения глобальных КР и МК нагрузки помогают выявить пациентов с многососудистым поражением КА и высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Несмотря на то, что пороговые значения могут значительно различаться в разных ПЭТ-лабораториях, в целом, КР $<1,5$ на данный момент является общепринятой величиной для всех РФП, в этом вопросе указывающий на тяжелое течение ИБС.

На следующем этапе изучена информативность ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием в диагностике стенозов отдельных коронарных артерий. Рассмотрены те же показатели, но в бассейне каждой из трех главных артерии сердца. В диагностике стенозов 50-100% в группе артерий ($n=200$) в нашем исследовании более высокой чувствительностью обладала количественная методика (КР – 65%) по сравнению с полуколичественной (SDS – 57%). Специфичность же была на одном уровне для КР и SDS – 80-81% (рис. 3).

Более детальный анализ собственных данных показал, что достаточно большое количество ложноотрицательных результатов при определении стенозов 50-100% в нашей выборке, вероятнее всего, определяется высоким процентом пограничных стенозов (38% артерий с сужением просвета на 50-74%), из которых не все, очевидно, являются гемодинамически значимыми, а оценка инвазивным методом ФРК, к сожалению, не проводилась. Так погра-

нические стенозы составили 79% всех ЛО случаев по данным КР.

Ложноположительные результаты отмечались реже и составили 20% по данным количественной (для КР) и 19% для полуколичественной (для SDS) оценки. На наш взгляд, первостепенной причиной таких результатов может быть микроваскулярная дисфункция. Так, снижение КР в 76% от всех ЛП случаев определялось в артериях пациентов с диффузным снижением КР во всех трех коронарных бассейнах. Другими причинами ЛП результатов могут быть смещение коронарных бассейнов при несовпадении индивидуальной анатомии КА со стандартной полярной диаграммой или «обкрадывание» при наличии более значимого стеноза в соседнем коронарном бассейне. При этом в группе здоровых пациентов КР был в пределах нормы во всех КА. Аналогичные причины ЛП случаев характерны для МК нагрузки.

Следует обратить внимание, что в нашем исследовании при использовании полуколичественной методики в диагностике стенозов отдельных КА ложноотрицательные результаты составили почти половину ($n=89/200$, 44%). Большая часть ЛО результатов (69%) принадлежала группе пациентов с трехсосудистым поражением коронарного русла. Как известно, именно данная группа пациентов является наиболее сложной для диагностики с помощью полуколичественной методики оценки перфузии. Это связано с тем, что в такой ситуации нарушение кровоснабжения возможно во всех крупных эпикардиальных артериях, что приводит к равномерному снижению накопления радиофармпрепарата во всех коронарных бассейнах и отсутствию визуальных дефектов перфузии. Этот феномен известен под названием «сбалансированная ишемия». Одним из возможных путей преодоления данной проблемы является использование количественной методики ПЭТ/КТ.

Работ других авторов, посвященных ПЭТ-диагностике стенозов отдельных артерий, встречается немного, и результаты их достаточно вариабельны, но все они сходятся на явном диагностическом преимуществе количественных показателей кровотока. Lee с соавт. в исследовании с ^{13}N -аммонием в диагностике стенозов отдельных КА показали, что количественная оценка обладает наиболее высокой информативностью с преимуществом в пользу миокардиального кровотока. Так максимальные чувствительность, специфичность и точность были характерны для МК нагрузки: 64%, 82% и 76% соответственно. Наименьшей информативностью обладала полуколичественная оценка: чувствительность, специфичность и точность составили 51%, 74% и 67% соответственно [17].

Следует обратить внимание на то, что в зарубежной литературе есть данные о большей информативности МК нагрузки в диагностике стенозов отдельных КА по сравнению с КР, особенно при ПЭТ миокарда с ^{15}O -водой [18]. Авторы объясняют это тем, что на МК нагрузки не оказывают влияния гемодинамические факторы, в том числе ЧСС и АД. КР, в свою очередь, зависим от МК в покое, величина которого может значительно варьироваться. Однако результаты нашего предыдущего исследования эти данные не подтверждают. В нашем исследовании точность КР и МК нагрузки в диагностике стенозов 50-100% были близки (72% и 67% соответственно) [9].

Таким образом, мы изучили диагностическую информативность отдельно взятых количественных и полуколичественных ПЭТ-показателей миокардиального кровотока. Очевидные преимущества отдельных из них позволили нам разработать комбинированный подход в оценке перфузии миокарда: мы использовали одновременно два наиболее информативных показателя – КР и SDS. С применением данной комбинированной методики диагностировать ИБС стало возможно со значимо более высокой точностью. Так, чувствительность увеличилась до 83%, специфичность составила 100%, точность возросла до 86%.

Комбинированная методика оценки перфузии миокарда также доказала свою эффективность и в диагностике стенозов отдельных КА и продемонстрировала существенное улучшение диагностической информативности: увеличение чувствительности с 56-65% до 78%, сохранение специфичности на 80% уровне и также повышение точности с 67-72% до 79%.

Высокий уровень информативности комбинированной методики был достигнут, в том числе, благодаря тому, что нам удалось с более высокой точностью дифференцировать снижение перфузии по заднебоковой стенке и верхушке ЛЖ и определить его генез: имеет место истинное снижение кровотока, обусловленное наличием стеноза, или данное явление связано с физиологическими особенностями накопления ^{13}N -аммония.

Повысить чувствительность диагностики стенозов отдельных КА нам также удалось за счет комбинированного подхода – использования данных коронарного резерва позволило преодолеть эффект «сбалансированной ишемии», которая является причиной низкой информативности перфузионных исследований, основанных только на визуальной и полуколичественной оценке [12, 13, 16].

Данные зарубежной литературы подтверждают наши результаты. В исследовании Lee с соавт. провели анализ нескольких диагностических моделей с помощью построения ROC-

кривых и доказали, что наименьшей информативностью в диагностике стенозов отдельных артерий обладает полуколичественная оценка перфузии (AUC=0,626). Но при использовании модели, включающей полуколичественный показатель (относительный дефект перфузии – relative PD) и КР, определяется значимо более высокое качество диагностики (AUC=0,740, $p < 0,001$), [17].

В другой работе Naya с соавт. также исследуют несколько диагностических моделей различных показателей в определении высокой вероятности ИБС. Модель, включающая количественный ПЭТ-показатель КР, при помощи ROC-анализа также продемонстрировала наилучшее качество (AUC=0,731) по сравнению

с моделью, состоящей только из полуколичественных показателей (AUC=0,682) [13].

В результате предпринятого нами исследования можно сделать вывод, что комбинированное использование количественной и полуколичественной методик оценки кровотока и перфузии более эффективно как для диагностики ИБС у отдельно взятого пациента, так и стенозов отдельных коронарных артерий.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список Литературы:

1. Kajander S., Joutsiniemi E., Saraste M., Pietilä 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: 603–613. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.915009
2. Мочула А.В. Количественная оценка результатов динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в диагностике коронарной недостаточности при ишемической болезни сердца. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 14.01.13, 14.01.05. Томск, 2018.
3. Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijff JD, Cramer M. J. M., Mollet N., van Mieghem C. A.G et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 2135–2144. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.058.
4. Budoff M.J., Doue D., Jollis J.G., et al., Gitter M.I., Sutherland J., Halamert E., et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1724–1732. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.031.
5. Meijboom WB, Van Mieghem CA, van Pelt N, Weustink A., Pugliese F., Mollet N.R., et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 636–643. DOI:10.1016/j.jacc.2008.05.024
6. Hajjiri MM, Leavitt MB, Zheng H, Spooner AE, Fischman AJ, Gewirtz H. Comparison of positron emission tomography measurement of adenosine-stimulated absolute myocardial blood flow versus relative myocardial tracer content for physiological assessment of coronary artery stenosis severity and location. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2: 751–758. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.04.004.
7. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Шурупова И.В., Шавман М.Г., Деревянко Е.П., Екаева И.В. Количественная неинва-

- зивная 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. DOI: <https://doi.org/10.24022/1810-0694-2017-18-5-489-500>
8. Nesterov S.V., Deshayes E., Sciagrà R., Settimo L., Declerck J.M., Pan X.-B. et al. Quantification of Myocardial Blood Flow in Absolute Terms using ^{82}Rb PET Imaging: Results of RUBY-10 – a multicenter study comparing ten computer analysis programs. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc Imaging*. 2014; 7 (11): 1119–1127. DOI:10.1016/j.jcmg.2014.08.00.
9. 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
10. Fiechter M., Ghadri J.R., Gebhard C., Fuchs T.A., Pazhenkottil A.P., Nkoulou R.N, et al. Diagnostic value of ^{13}N -ammonia myocardial perfusion PET: added value of myocardial flow reserve. *J Nucl Med*. 2012; 53: 1230–1234. DOI: 10.2967/jnumed.111.101840.
11. Muzik O., Duvernoy C., Beanlands R.S.B., Sawada S., Daganikli F., Wolfe E.R. et al. Assessment of diagnostic performance of quantitative flow measurements in normal subjects and patients with angiographically documented coronary artery disease by means of nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 534–540. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00526-3.
12. Ziadi M.C., Dekemp R.A., Williams K., Guo A., Renaud J.M., Chow B.J., et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J nucl cardiol*, 2012; 19: 670-680. DOI: 10.1007/s12350-011-9506-5.
13. Naya M., Murthy V.L., Taqueti V.R., Foster C.R., Klein J., Garber M. et al. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography. *J Nucl Med*. 2014; 55: 248–255. DOI: 10.2967/jnumed.113.121442

14. Morton G., Chiribiri A., Ishida M., Hussain S.T., Schuster A., Indermuehle A., Perera D., Knuuti J., Baker S., Hedstrom E., Schleyer P., O'Doherty M., Barrington S., Nagel E. Quantification of absolute myocardial perfusion in patients with coronary artery disease: comparison between cardiovascular magnetic resonance and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1546-55. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.05.052.

15. Ito Y., Katoh C., Noriyasu K., Kuge Y., Furuyama H., Morita K. et al. Estimation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve by ^{99m}Tc-sestamibi imaging: comparison with the results of [¹⁵O]H₂O PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30 (2): 281-7. DOI: 10.1007/s00259-002-1031-y.

16. Parkash R., deKemp R.A., Ruddy T.D., Kitsikis A., Hart R., Beauchesne L. et al. Potential utility of rubidium 82 PET quantification in patients with 3-vessel coronary artery disease. *J Nucl*

Cardiol. 2004; 11: 440-449. DOI: 10.1016/j.nuclcard.2004.04.005.

17. 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

18. Danad I., Uusitalo V., Kero T., Saraste A., Rajmakers P.G., Lammertsma A.A. et al. Quantitative assessment of myocardial perfusion in the detection of significant coronary artery disease: cutoff values and diagnostic accuracy of quantitative [¹⁵O]H₂O PET imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 1464-1475/ DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.069

References:

1. Kajander S., Joutsiniemi E., Saraste M., Pietilä 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: 603-613. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.915009

2. Mochula A.V. | Quantitative assessment of the results of dynamic single-photon emission computed tomography in the diagnosis of coronary insufficiency in coronary heart disease. The dissertation for the degree of candidate of medical sciences. 14.01.13, 14.01.05. Tomsk, 2018 (in Russian).

3. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijff JD, Cramer M. J. M , Mollet N., van Mieghem C. A.G et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 2135-2144. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.058.

4. Budoff M.J., Doue D., Jollis J.G., et al., Gitter M.I., Sutherland J., Halamert E., et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1724-1732. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.031.

5. Meijboom WB, Van Mieghem CA, van Pelt N, Weustink A. , Pugliese F. , Mollet N.R , et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 636-643. DOI:10.1016/j.jacc.2008.05.024

6. Hajjiri MM, Leavitt MB, Zheng H, Spooner AE, Fischman AJ, Gewirtz H. Comparison of positron emission tomography measurement of adenosine-stimulated absolute myocardial blood flow versus relative myocardial tracer content for physiological assessment of coronary artery stenosis severity and location. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2: 751-758. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.04.004.

7. 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. *Bulletin of Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery RAMS, Russian journal*. 2017; 18 (5): 489-500. DOI: <https://doi.org/10.24022/1810-0694-2017-18-5-489-500> (in Russian).

8. Nesterov S.V., Deshayes E., Sciagrà 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): 1119-1127. DOI:10.1016/j.jcmg.2014.08.00.

9. Bockeria L.A., Aslanidis I.P., Shavman M.G., Shurupova I.V., Trifonova T.A., Ekaeva I.V. Diagnostic performance of quantitative ¹³N-ammonia PET/CT measures of myocardial blood flow and coronary flow reserve for the assessment of functional significance of coronary stenosis. *Russian journal*. 2019; 13(1): 17-27. DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-1-17-27 (in Russian).

10. Fiechter M., Ghadri J.R., Gebhard C., Fuchs T.A., Pazhenkottil A.P., Nkoulou R.N, et al. Diagnostic value of ¹³N-ammonia myocardial perfusion PET: added value of myocardial flow reserve. *J Nucl Med*. 2012; 53: 1230-1234. DOI: 10.2967/jnumed.111.101840.

11. Muzik O., Duvernoy C., Beanlands R.S.B., Sawada S., Daganikli F., Wolfe E.R. et al. Assessment of diagnostic performance of quantitative flow measurements in normal subjects and patients with angiographically documented coronary artery disease by means of nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 534-540. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00526-3.

12. Ziadi M.C., Dekemp R.A., Williams K., Guo A., Renaud J.M., Chow B.J., et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J nucl cardiol*, 2012; 19: 670-680. DOI: 10.1007/s12350-011-9506-5.

13. Naya M., Murthy V.L., Taqueti V.R., Foster C.R., Klein J., Garber M. et al. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography. *J Nucl Med*. 2014; 55: 248-255. DOI: 10.2967/jnumed.113.121442

14. Morton G., Chiribiri A., Ishida M., Hussain S.T., Schuster A., Indermuehle A., Perera D., Knuuti J., Baker S., Hedstrom E., Schleyer P., O'Doherty M., Barrington S., Nagel E. Quantification

of absolute myocardial perfusion in patients with coronary artery disease: comparison between cardiovascular magnetic resonance and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 1546-55. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.05.052.

15. Ito Y., Katoh C., Noriyasu K., Kuge Y., Furuyama H., Morita K. et al. Estimation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve by ^{99m}Tc-sestamibi imaging: comparison with the results of [¹⁵O]H₂O PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30 (2): 281-7. DOI: 10.1007/s00259-002-1031-y.

16. Parkash R., deKemp R.A., Ruddy T.D., Kitsikis A., Hart R., Beauchesne L. et al. Potential utility of rubidium 82 PET quantification in patients with 3-vessel coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2004; 11: 440-449. DOI:

10.1016/j.nuclcard.2004.04.005.

17. 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

18. Danad I., Uusitalo V., Kero T., Saraste A., Rajmakers P.G., Lammertsma A.A. et al. Quantitative assessment of myocardial perfusion in the detection of significant coronary artery disease: cutoff values and diagnostic accuracy of quantitative [¹⁵O]H₂O PET imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 1464-1475/ DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.069.