



Даренский Д.И., Грамович В.В., Жарова Е.А., Митрошкин М.Г., Атанесян Р.В.,
Бакашвили Г.Н., Матчин Ю.Г.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОРОГОВЫХ ЗНАЧЕНИЙ МОМЕНТАЛЬНОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА ПРИ ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ СТЕНОЗОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОГРАНИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ВЕРИФИКАЦИИ ИШЕМИИ МИОКАРДА В КАЧЕСТВЕ СТАНДАРТА

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Российский кардиологический научно-производственный комплекс»

Минздрава России, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, г. Москва, Россия

Darenskiy D.I., Gramovich V.V., Zharova E.A., Mitroshkin M.G., Atanesyan R.V.,
Bakashvili G.N., Matchin Y.G.

OPTIMAL CUT-OFF POINTS OF INSTANTANEOUS WAVE-FREE RATIO IN THE ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF CORONARY ARTERY STENOSES USING NONINVASIVE METHODS AS REFERENCE

Russian Cardiology Research and Production Complex,

Ministry of Health of Russia,

Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Введение: оценка функциональной значимости стенозов коронарных артерий является необходимым условием при планировании реваскуляризации миокарда у больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Моментальный резерв кровотока (МРК) представляет собой новый метод оценки функциональной значимости стенозов, который не требует введения вазодилататоров. Целью нашего исследования было определение оптимальных пороговых значений МРК при оценке функциональной значимости стенозов коронарных артерий пограничной степени тяжести с использованием неинвазивных методов верификации ишемии миокарда в качестве референтных.

Материал и методы: в исследование было включено 60 пациентов со стенокардией напряжения или с подозрением на ИБС, у которых при проведении коронароангиографии были обнаружены стенозы коронарных артерий пограничной степени тяжести (50-70%). Всего было исследовано 92 «пограничных» коронарных стеноза. Измерение МРК проводилось в течение 10 дней после проведения неинвазивных стресс-тестов (комбинация стресс-эхокардиографии и ОЭКТ миокарда).

Результаты: стресс-индуцированная ишемия миокарда была выявлена у 18 пациентов (30%). Диапазон значений МРК составил от 0,68 до 1, медиана - 0,95 [0,9; 0,99]. Пло-

ABSTRACT

Objective: the aim of our study was to determine the optimal instantaneous wave-free ratio (iFR) cut-off points in assessing the functional significance of intermediate coronary artery stenoses in patients with chronic coronary artery diseases (CAD) using non-invasive methods of myocardial ischemia verification as reference.

Methods: 60 patients with chronic CAD or suspected CAD and intermediate coronary stenoses (50-70%) were included in the study. 92 borderline coronary stenoses were investigated. iFR measurement was carried out within 10 days after the non-invasive stress test (a combination of stress echocardiography and SPECT).

Results: stress-induced myocardial ischemia was detected in 18 patients (30%). iFR values are in the range 0.68 to 1.0, median of iFR - 0.95 [0.9; 0.99]. Area under iFR ROC-curve – 0.95 ± 0.02 (95%CI: 0.885-0.985). The iFR cut-off point 0.92 is optimal and has a sensitivity of 100%, a specificity of 83% and a negative predictive value (NPV) of 100%. The iFR cut-off point 0.86 is associated with a specificity of 100%, a sensitivity of 33% and a positive predictive value of 100%. The values of iFR «grey» zone ranged from 0.87 to 0.92.

Conclusion: using non-invasive methods of verification of myocardial ischemia as a reference, iFR cut-off point 0.92 excludes the functional significance of coronary artery stenosis

щадь ROC-кривой МРК - $0,95 \pm 0,02$ (95%ДИ: 0,885-0,985). Значение МРК $\leq 0,92$ является оптимальным пороговым значением (чувствительность 100%, специфичность 83%, прогностическая ценность отрицательного результата 100%). Пороговое значение МРК $\leq 0,86$ имеет чувствительность 33%, специфичность 100% и прогностическую ценность положительного результата 100%. Диапазон «серой» зоны МРК составил от 0,87 до 0,92.

Заключение: при использовании неинвазивных методов верификации ишемии миокарда в качестве референтных выявлено, что значения МРК $> 0,92$ имеют 100% прогностическую ценность отрицательного результата и позволяют исключить функциональную значимость стенозов коронарных артерий. В свою очередь, пороговое значение МРК $\leq 0,86$ имеет 100% прогностическую ценность положительного результата и подтверждает функциональную значимость стенозов. В случае получения значения МРК в пределах «серой» зоны (0,87-0,92) рекомендовано определение фракционного резерва кровотока.

Ключевые слова: МРК, ИБС, стресс-ЭхоКГ, ОЭКТ.

with a NPV of 100%. iFR cut-off point 0.86 confirms the functional significance of the stenosis with a PPV of 100%. It is recommended to measure the fractional flow reserve in the case of obtaining the iFR values of «grey» zone (0,87-0,92).

Key words: iFR, CAD, stress-echo, SPECT.

Сведения об авторах:

Грамович Владимир Владимирович	к.м.н., научный сотрудник отдела хронической ИБС Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-68-61, vgramovich@yandex.ru; PhD, department of chronic coronary artery disease, research associate
Жарова Екатерина Александровна	д.м.н., профессор, заведующая отделом хронической ИБС Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-64-55. E-mail: ekazharova@yandex.ru; Doctor of Science, Professor, chief of department of chronic coronary artery disease
Митрошкин Максим Геннадиевич	к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-69-83. E-mail: mmg-doc@yandex.ru; PhD, laboratory of endovascular treatment for ambulant patients, junior research associate
Атанесян Руслан Вагифович	к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Тел. 8-495-414-69-83, atarus@bk.ru; PhD, laboratory of endovascular treatment for ambulant patients, junior research associate
Бакашвили Гиви Нодарович	к.м.н., врач лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-69-83. E-mail: nodarevich@rambler.ru; PhD, laboratory of endovascular treatment for ambulant patients, doctor
Матчин Юрий Георгиевич	д.м.н., руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-68-53, yumatchin@gmail.com; Doctor of Science, Head of laboratory of endovascular treatment for ambulant patients
Автор, ответственный за контакты с редакцией: Даренский Дмитрий Иванович	аспирант отдела хронической ИБС Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-68-02, darensky.dmitrij@yandex.ru, 105077, Россия, г. Москва, Измайловский бульвар, д. 56, кв. 23; PhD student, department of chronic coronary artery disease, 105077, Russia, Moscow, Izmailovo Blvd., Building 56, Apartment 23

ВВЕДЕНИЕ

Проведение реваскуляризации миокарда у больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) с учетом функциональной значимости стенозов коронарных артерий позволяет улучшить их клинический прогноз и оптимизировать расходы на лечение [1-5]. Основным инвазивным методом оценки функциональной значимости стенозов коронарных артерий является определение фракционного резерва кровотока (ФРК) [1, 2, 6, 7]. Однако он не получил достаточно широкого распространения в клинической практике из-за относительно высокой стоимости и необходимости введения вазодилататоров (чаще всего аденозина или папаверина) во время измерения давления. Их использование связано с повышенным риском развития ряда осложнений, среди которых, атриовентрикулярная блокада, бронхоспазм, желудочковые нарушения ритма сердца и др. [8, 9].

Метод определения моментального резерва кровотока (англ.: instantaneous wave-free ratio – iFR; МРК) представляет собой новый инвазивный метод оценки функциональной значимости стенозов коронарных артерий, не требующий использования вазодилататоров [10]. Он также, как и ФРК, основан на измерении давления дистальнее исследуемого стеноза и давления в аорте, но имеет иной алгоритм расчета [10-12]. На основании результата экспериментальных исследований было выявлено, что в определенный период диастолы, именуемый «безволновым» (wave-free period), микрососудистое сопротивление имеет минимальные и стабильные значения. Измерение давления на протяжении этого периода позволяет избежать влияния микрососудистого сопротивления и отказаться от введения вазодилататоров [10, 11].

Рядом исследований была выявлена высокая согласованность результатов определения МРК и ФРК [10-13]. Однако в определенном диапазоне значений МРК имел не столь высокие показатели диагностической точности [14, 15]. Принимая это во внимание, новый метод было рекомендовано использовать в рамках «гибридного» протокола МРК/ФРК. Согласно данному протоколу при значении МРК $\geq 0,94$ стеноз является функционально незначимым, при значении МРК $\leq 0,85$ – функционально значимым, а в случае получения значений МРК в пределах от 0,86 до 0,93, так называемой «серой» зоны или «зоны ФРК», рекомендовано вторым этапом определять значение ФРК [12, 16].

Стоит отметить, что метод определения ФРК, имея ряд ограничений, не может служить безусловным «золотым» стандартом при оценке значимости стенозов коронарных артерий [10, 11, 17]. Кроме этого, в настоящее время нет результатов крупных исследований, в которых бы проводилось сравнение метода определения МРК с такими традиционными для клинической практики неинвазивными методами верификации ишемии миокарда как стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) миокарда.

Целью нашего исследования было определение оптимальных пороговых значений МРК при оценке функциональной значимости стенозов коронарных артерий пограничной степени тяжести с использованием неинвазивных методов верификации ишемии миокарда в качестве референтных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В наше исследование было включено 60 пациентов со стенокардией напряжения или с подозрением на ИБС, у которых по данным коронароангиографии (КАГ) были выявлены стенозы коронарных артерий пограничной степени тяжести (степень сужения от 50% до 70%). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Критерии исключения из исследования: 1) острый коронарный синдром; 2) наличие в анамнезе Q-инфаркта миокарда в бассейне симптом-связанной коронарной артерии; 3) стеноз ствола левой коронарной артерии $>50\%$; 4) окклюзия симптом-связанной коронарной артерии; 5) состояние после операции коронарного шунтирования; 6) неконтролируемая артериальная гипертензия; 7) нарушения ритма сердца: частая желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, постоянная форма мерцательной аритмии, синусовая тахикардия или брадикардия, нарушение АВ-проводимости сердца; 8) наличие противопоказаний для проведения пробы с физической нагрузкой.

Больные, у которых при проведении КАГ одновременно выявлялись другие стенозы коронарных артерий большей степени тяжести ($>70\%$ по диаметру) с документированной ишемией миокарда, включались в исследование лишь после их устранения (ЧКВ).

Всем больным для верификации ишемии миокарда были проведены неинвазивные стресс-тесты и после контрольной КАГ определены значения МРК. Всего была проведена оценка функциональной значимости 92 стенозов коронарных артерий.

Стресс-ЭхоКГ с дозированной физической нагрузкой на тредмиле

Проба с дозированной физической нагрузкой проводилась на тредмиле фирмы Welch Allen с модулем рабочей станции «Cardio Perfect» (США) по стандартному протоколу BRUCE [18]. Подготовка к нагрузочному тесту включала в себя отмену плановой антиангинальной медикаментозной терапии за 2 дня до даты нагрузочного теста (кроме нитратов короткого действия). Нагрузочный тест завершался по достижении максимальной ЧСС или выраженной усталости пациента по достижении субмаксимальной ЧСС или появлении признаков стресс-индуцированной ишемии миокарда, а также при появлении других рекомендованных критериев прекращения нагрузочного теста [2, 18]. Достоверным ЭКГ-признаком стресс-индуцированной ишемии миокарда считалось появление горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST $\geq 1,0$ мм и/или элевации сегмента ST $>1,0$ мм на расстоянии 60-80 мс от точки J (в отведениях без патологического зубца Q). В случае косовосходящей депрессии сегмента ST критерием положительной пробы было снижение сегмента ST $\geq 2,0$ мм.

Для регистрации эхографического изображения использовалась ультразвуковая система экспертного уровня iE33 (Philips Ultrasound, Bothell WA, США), оснащенная специальным программным обеспечением для проведения стресс-ЭхоКГ (пакет Stress-Echo). Регистрация эхограмм проводилась в покое до начала теста и в течение первой минуты после остановки тредмила. Эхокардиографические изображения записывались в 2D-режиме в 5 стандартных позициях: в парастернальной позиции по длинной оси, в парастернальной позиции по короткой оси на уровне папиллярных мышц и в

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Характеристики	
Всего обследовано больных	60 (100%)
Мужчины	40 (67%)
Средний возраст пациентов (лет)	58±8,1
Клинические проявления заболевания:	
Боли в грудной клетке ангинозного характера	21 (35%)
Боли в грудной клетке атипичного характера	39 (65%)
Постинфарктный кардиосклероз	22 (37%)
ЧКВ в прошлом	35 (58%)
Фракция выброса ЛЖ <40%	0
Факторы риска ИБС:	
Артериальная гипертензия	54 (90%)
Гиперлипидемия	39 (65%)
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	27 (45%)
Сахарный диабет 2 типа	9 (15%)
Курение	32 (53%)
Ожирение	15 (25%)

Примечания: ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства, ЛЖ – левый желудочек, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

трех апикальных (четырёхкамерной, двухкамерной и позиции по длинной оси сердца). Анализ локальной сократительной функции миокарда ЛЖ проводился с использованием 17-сегментной модели ЛЖ. Проба считалась положительной в случае появления преходящих нарушений сократительной функции миокарда (гипо/акинеза) не менее чем в 2 рядом расположенных сегментах ЛЖ [19].

ОЭКТ миокарда с 99m-Tc-МИБИ в покое и при нагрузке

Исследования выполнялись на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе, совмещенном с компьютерным томографом, Philips BrightView ХСТ (Голландия). Общая активность введенного РФП (99mTc-МИБИ «Технетрил») при двухдневном протоколе исследования составляла в среднем 740 МБк (370+370 МБк), эффективная доза – 6,3 мЗв.

Анализ полученных данных проводился количественным методом на системах с использованием программных пакетов AutoSPECT, QPS/QGS AutoQUANT (Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, USA). При локализации зоны нарушения перфузии ЛЖ использовалась стандартная 17-сегментная схема с топографическим соответствием с бассейном коронарных артерий. На конечном этапе исследования оценивались интегральные показатели тяжести поражения миокарда: SRS (англ. Summed Rest Score), SSS (англ.: Summed Stress Score) и SDS (Summed Difference Score) [20, 21]. Референсные значения для SSS и SDS и их трактовка приведены в таблице 2 согласно рекомендациям разработчиков данного пакета программ (табл. 2). Результат ОЭКТ миокарда трактовался как положительный при значении SDS ≥5 [21].

Таблица 2. Референсные значения SSS и SDS [21]

Значение SSS	Трактовка	Значение SDS	Трактовка
0-3	Норма	0-1	Нет ишемии
4-8	Начальные нарушения	2-4	Начальная ишемия
9-13	Умеренные нарушения	5-8	Умеренная ишемия
>13	Выраженные нарушения	>8	Выраженная ишемия

Коронароангиография

КАГ проводилась на аппарате AlluraXper FD-10 (фирма Philips, Голландия) по методике Judkins радиальным доступом с использованием интродьюсера диаметром 6F. КАГ левой коронарной артерии выполнялась минимум в 4 стандартных проекциях, правой коронарной артерии – в двух проекциях. При необходимости проводилось съемка в дополнительных проекциях. В качестве контрастного вещества использовался неионный препарат йопромид («Ультравист 370», фирма Bayer Schering Pharma AG, Германия). Количественная оценка степени стеноза проводилась на рабочей станции «Xcelera» (Philips, Голландия), для калибровки использовался кончик направляющего катетера 6F.

Определение моментального резерва кровотока

После установки в устье коронарной артерии направляющего катетера диаметром 6F интракоронарно вводился нитроглицерин в дозе 125-250 мкг. Для измерения давления (p) использовались стандартные ФПК-проводники PrimeWire 0.014 дюйма (Volcano Therapeutics, Inc., США). Расчет значений индекса МРК производился на установке Volcano S5i

(Volcano Corporation, США). Кривые давления и гемодинамические параметры записывались системой автоматически и синхронно с ЭКГ.

В начале ФРК-проводник подсоединялся к интерфейсу рабочей станции. Затем, перед заведением в диагностический катетер, производилась его автоматическая калибровка («обнуление»). На следующем этапе датчик проводника по направляющему катетеру позиционировался в устье левой или правой коронарных артерий и после промывания системы 0,9% р-ром натрия хлорида проводилась «нормализация» кривой давления ФРК-проводника (сопоставление кривых давления, измеряемых в аорте на диагностическом катетере и на кончике ФРК-проводника). Далее датчик заводился на 15-20 мм дистальнее исследуемого коронарного стеноза и производилось повторное промывание системы 0,9% р-ром натрия хлорида. Затем производилось измерение давления с автоматическим расчетом значения МРК. После определения МРК проверялась «нормализация» обеих кривых давления для исключения декалибровки кривых давления на диагностическом катетере и кончике ФРК-проводника («дрейфа»).

Протокол исследования

Первым этапом пациентам проводились неинвазивные методы верификации ишемии миокарда: стресс-ЭхоКГ в сочетании с ОЭКТ миокарда. Вторым этапом выполнялась КАГ и определение МРК.

С целью повышения точности неинвазивной диагностики ишемии миокарда был сформирован условный стандарт верификации ишемии миокарда. Стресс-ЭхоКГ и нагрузочная фаза ОЭКТ миокарда проводились одновременно на тредмиле. Согласно специальным условиям интерпретации результатов неинвазивных методов верификации ишемии миокарда (стресс-ЭхоКГ в сочетании с ОЭКТ миокарда) стресс-тест считался положительным при условии получения положительного результата хотя бы одного из методов. В свою очередь, когда оба неинвазивных метода давали отрицательный результат, стресс-тест расценивался как отрицательный.

Статистический анализ

Все основные значения представлены в виде средних значений со стандартным отклонением (при нормальном распределении) или медианы с двадцать пятью и семьдесят пятью квартилями (при других видах распределения). Чувствительность, специфичность, диагностическая ценность положительного и отрицательного результатов, а также диагностическая точность пороговых значений метода МРК определялись с помощью построения характеристических кривых (ROC-анализа). Оптимальное пороговое значение с наилучшим соотношением показателей чувствительности и специфичности определялось методом Юдена (Youden's index). Верхняя и нижняя границы «серой» зоны МРК (или «зоны ФРК») определялись путем определения пороговых значений МРК со 100% прогностической ценностью отрицательного и положительного результатов, соответственно. Достоверность $p < 0,05$ считали статистически значимой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Неинвазивные стресс-тесты, включавшие в себя одноэтапное проведение стресс-ЭхоКГ и ОЭКТ миокарда, были успешно проведены всем пациентам. Во всех случаях они были доведены до диагностических критериев прекращения теста. Осложнений при проведении стресс-тестов не отмечено. По результатам неинвазивных методов стресс-индуцированная ишемия миокарда была выявлена у 18 больных (30%). У 42 больных (70%) результат стресс-теста оказался отрицательным.

Ангиографические характеристики стенозов коронарных артерий представлены в таблице 3.

Таблица 3. Ангиографические характеристики коронарных стенозов

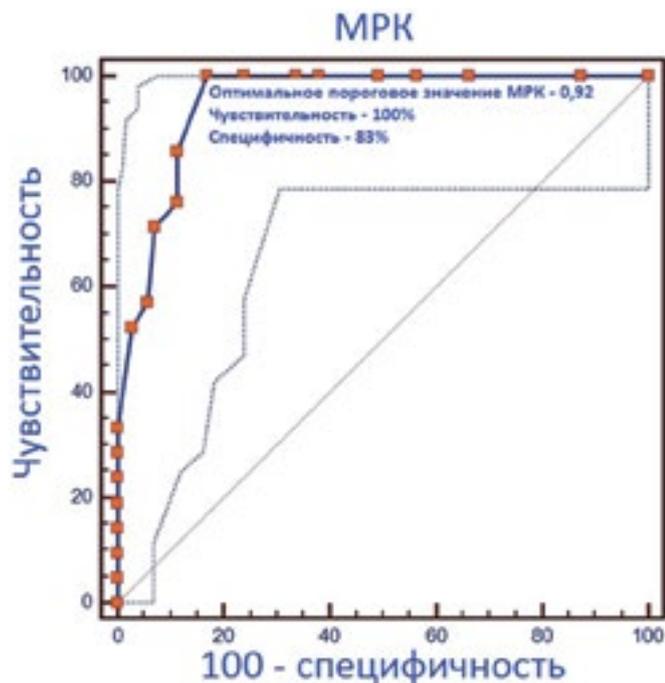
Показатель	N
Количество обследованных больных	60
Общее количество исследуемых стенозов	92
Среднее количество стенозов/больного	1,53±0,4
Медиана значений степени стеноза по диаметру (%)	60 [54; 65]
Количество пораженных сосудов на пациента:	N=60
Однососудистое поражение:	41 (68%)
Двухсосудистое поражение:	18 (30%)
Трёхсосудистое поражение	1 (2%)
Локализация коронарного стеноза:	N=92
Передняя нисходящая артерия	52 (57%)
Огибающая артерия	14 (15%)
Правая коронарная артерия	26 (28%)

Диапазон значений МРК составил от 0,68 до 1, медиана значений МРК – 0,95 [0,9; 0,99]. Площадь под ROC-кривой для метода МРК составила – 0,95±0,02 (95% ДИ: 0,885-0,985) (рис. 1). Оптимальное пороговое значение МРК составило ≤0,92. При данном пороговом значении МРК, равном 0,92, чувствительность метода составила 100%, специфичность – 83%, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов – 64% и 100%, соответственно, а общая диагностическая точность – 91%.

Согласно результатам проведенного ROC-анализа, пороговое значение МРК со 100% прогностической ценностью отрицательного результата совпадает с оптимальным пороговым значением и составляет ≤0,92. В свою очередь, пороговому значению МРК ≤0,86 соответствует прогностическая ценность положительного результата равная 100%, чувствительность – 33%, специфичность – 100%, прогностическая ценность отрицательного результата – 84% и общая диагностическая точность – 86%. Таким образом, при значении МРК ≤0,86 стеноз является со 100% точностью функционально значимым, а при значении МРК ≥0,93 – функционально незначимым. Границы «серой» зоны значений МРК или «зоны ФРК» составили от 0,87 до 0,92 (рис. 2 и 3).

При разделении результатов определения МРК согласно полученным в нашем исследовании пороговым значениям (0,86 и 0,92) было выявлено, что в 8% случаев (7 стенозов) значение МРК было ≤0,86 и указывало на функциональную зна-

Рисунок 1. ROC-кривая метода МРК с использованием неинвазивных методов верификации ишемии миокарда в качестве референтных



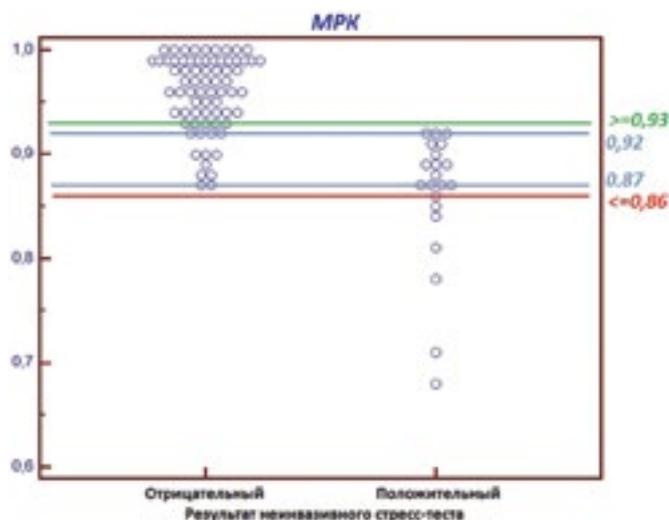
Примечание: Площадь под ROC-кривой (AUC) для метода МРК - $0,95 \pm 0,02$, оптимальное пороговое значение - $\leq 0,92$, которому соответствует чувствительность 100%, специфичность 83%, прогностическая ценность положительного результата 64%, прогностическая ценность отрицательного результата 100%, общая диагностическая точность 91%.

чимость стеноза, в 64% случаев (59 стенозов) было $\geq 0,93$ и свидетельствовало об отсутствии функциональной значимости стеноза, а в 28% случаев (26 стенозов) значение МРК было в пределах «серой» зоны (от 0,87 до 0,92) (рис. 4). В свою очередь, анализ значений МРК в пределах «серой» зоны с учетом результатов неинвазивных стресс-тестов продемонстрировал, что в 54% случаев стеноз коронарной артерии имел функциональную значимость, а в 46%, соответственно, не имел.

Рисунок 2. Границы «серой» зоны значений МРК при использовании неинвазивных методов верификации ишемии миокарда в качестве референтных

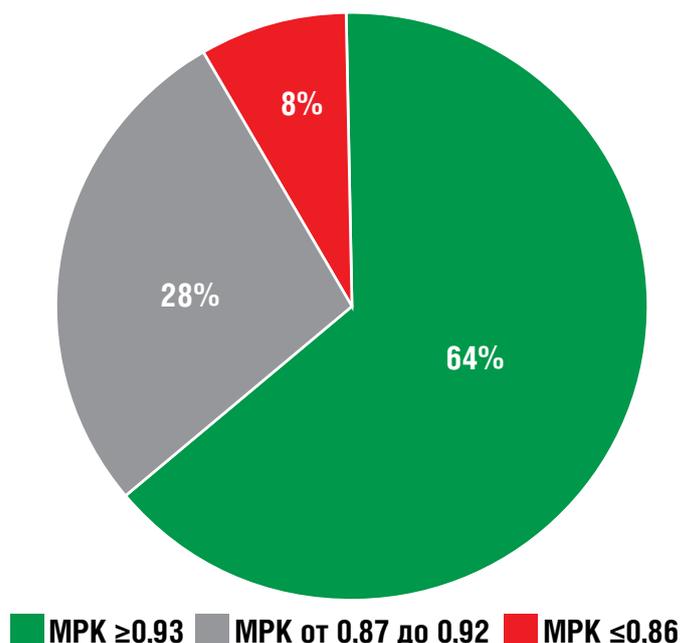


Рис. 3. Интерактивная точечная диаграмма, отражающая отношение полученных значений МРК в сравнении с результатами неинвазивных стресс-тестов



Комментарии к рисунку: полученные значения МРК представлены в виде точечных значений, отложенных относительно вертикальной оси в порядке возрастания и в двух колонках («отрицательный» или «положительный» в зависимости от результата неинвазивных тестов) относительно горизонтальной оси. Зеленая горизонтальная линия отделяет значения МРК ($\geq 0,93$), достоверно исключающие функциональную значимость стенозов коронарных артерий. Серые горизонтальные линии проведены соответственно пределам «серой» зоны МРК (от 0,87 до 0,92). Красная горизонтальная линия отделяет значения МРК ($\leq 0,86$), достоверно подтверждающие наличие функциональной значимости стенозов коронарных артерий.

Рисунок 4. Распределение значений МРК относительно полученных пороговых значений



ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании, использующем неинвазивные методы верификации ишемии миокарда в качестве референтных, определены пороговые значения МРК, позволяющие оценивать функциональную значимость стенозов коронарных артерий пограничной степени тяжести. Оптимальным пороговым значением МРК является значение $\leq 0,92$, которому соответствует 100% чувствительность, специфичность равная 83%, а также 100% прогностическая ценность отрицательного результата. Пороговому значению МРК $\leq 0,86$ соответствует прогностическая ценность положительного результата и специфичность равные 100% при чувствительности – 33%. Добиться высокой точности метода возможно при исключении из анализа диапазона значений МРК, обладающих недостаточной достоверностью для принятия решения и называемых «серой» зоной. По результатам нашего исследования диапазон «серой» зоны МРК составил от 0,87 до 0,92. Таким образом, значение МРК $\leq 0,86$ достоверно указывает на функциональную значимость исследуемого стеноза коронарной артерии, а МРК $\geq 0,93$ – её исключает. Получение значений в пределах от 0,87 до 0,92 не позволяет достоверно судить о значимости стеноза и требует проведения других методов исследования.

Метод определения МРК в сравнении с ФРК имеет сопоставимые показатели диагностической точности, но превосходит его в плане безопасности, стоимости и удобстве использования [10-12, 16]. Это позволяет рассматривать определение МРК как выгодную альтернативу методу ФРК. Внедрение метода МРК в повседневную клиническую практику способно повысить доступность инвазивных методов оценки функциональной значимости стенозов коронарных артерий при планировании реваскуляризации миокарда. Это, в свою очередь, позволит добиться улучшения клинического прогноза пациентов и снижения затрат на их лечение [3, 4, 12].

Методы, оценивающие функциональную значимость стенозов коронарных артерий, должны обладать высокой точностью, так как их результат определяет целесообразность проведения реваскуляризации миокарда [1-4]. В связи с этим, в нашем исследовании границы «серой» зоны определялись с расчетом достижения 100% точности метода.

Выделение «серой» зоны значений МРК была обосновано рядом предшествующих исследований. Согласно результатам исследования VERIFY наибольшие расхождения между методами МРК и ФРК отмечались при значениях МРК в пределах 0,6-0,9 [14]. Последующее исследование RESOLVE сузило данный диапазон значений МРК до 0,89-0,96 [15]. В более крупных исследованиях Petraco et al и ADVISE II к так называемой «серой» зоне значений МРК были отнесены значения в пределах от 0,86 до 0,93 [12, 16]. По результатам нашего исследования, использовавшего неинвазивные методы верификации ишемии в качестве референтных, «серая» зона оценки МРК включает значения от 0,87 до 0,92 что в целом согласуется с границами, предложенными в исследованиях RESOLVE и ADVISE II [12, 15].

Ограничения в интерпретации значений МРК в пределах «серой» зоны возможно устранить с помощью использования метода ФРК. Такой подход к решению проблемы «серой» зоны МРК был воплощен в рамках «гибридного» протокола МРК/ФРК. Результаты нескольких исследований продемон-

стрировали, что приблизительно в 60% случаев протокол исследования будет завершен на стадии определения МРК, и лишь в случае получения значений МРК в пределах «серой» зоны (около 40% пациентов) для повышения точности оценки тяжести стеноза необходимо определение ФРК [12, 13, 16]. В нашем исследовании значения МРК оказывались в пределах «серой» зоны лишь в 28% случаев. Соответственно, в 72% случаев при использовании метода МРК было возможно отказаться от определения ФРК.

Как было указано выше, методы МРК и ФРК имеют абсолютно схожие подготовительные этапы, а единственным отличием в расходных материалах, необходимых для исследования, является вазодилататор (аденозин или папаверин). В связи с этим, одновременное применение двух данных методов в рамках «гибридного» протокола не приводит к существенному усложнению процедуры или значительному увеличению временных затрат. Кроме этого, единое программное обеспечение для проведения расчетов значений МРК и ФРК оптимизирует проведение исследования и является удобным для оператора [12, 16].

Таким образом, результаты нашего исследования, как и результаты ряда других исследований (RESOLVE, ADVISE II и работа Petraco R. et al.), указывают на высокую точность и эффективность метода определения МРК при оценке функциональной значимости «пограничных» стенозов коронарных артерий. Однако, учитывая наличие «серой» зоны значений, для повышения точности оценки стенозов метод МРК целесообразно использовать совместно с методом ФРК в рамках «гибридного» протокола МРК/ФРК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнении с неинвазивными методами верификации ишемии пороговое значение МРК более 0,92 ($\geq 0,93$) является оптимальным для исключения функциональной значимости стенозов коронарных артерий, так как обладает максимальной чувствительностью и прогностической ценностью отрицательного результата (100%) при относительно высокой специфичности (83%). Пороговое значение МРК 0,86 и ниже ($\leq 0,86$) позволяет подтвердить функциональную значимость стеноза и имеет максимальную специфичность и прогностическую ценность положительного результата (100%) при чувствительности равной 33%. При значениях МРК в диапазоне от 0,87 до 0,92 («серая» зона) не представляется возможным достоверно судить о значимости стеноза и рекомендовано дополнительное определение ФРК. Данные пороговые значения МРК сопоставимы с результатами исследований, использовавших в качестве референтного метода определение ФРК.

Конфликт интересов: отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart. J.* 2014. Vol. 35, N 37. P. 2541-2619.

2. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34, N 38. P. 2949–3003.
3. Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A. et al. Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease: 2-Year Follow-Up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) Study. *JACC.* 2010. Vol. 56, N 3. P. 177–184.
4. Pijls N.H., Pim A. L., William F. Fearon et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *JACC.* 2007. Vol. 49, N 21. P. 2105–2111.
5. Беленков Ю.Н., Савченко А.П., Данилов Н.М. и др. Первый опыт применения сиролимус-покрытых стентов Cypher в лечении ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2004; 44(3):9-14. / Belenkov Ju.N., Savchenko A.P., Danilov N.M. i dr. Pervyj opyt primenenija sirolimus-pokrytyh stentov Cypher v lechenii ishemicheskoj bolezni serdca. *Kardiologija* 2004; 44(3):9-14.
6. Lotfi A., Jeremias A., Fearon W.F. et al. Expert Consensus Statement on the Use of Fractional Flow Reserve, Intravascular Ultrasound, and Optical Coherence Tomography: A Consensus Statement of the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2014. Vol. 83, N 4. P. 509–18.
7. Pijls N.H., De Bruyne B., Peels K. et al. Measurement of Fractional Flow Reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334, N 26. P. 1703–1707.
8. De Bruyne B., Pijls N.H., Barbato E. et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation.* 2003. Vol. 107, N 14. P. 1877–1883.
9. Nakayama M., Saito A., Kitazawa H. et al. Papaverine-induced polymorphic ventricular tachycardia in relation to QTU and giant T-U waves in four cases. *Intern Med.* 2012. Vol. 51, N 4. P. 351–6.
10. Sen S., Escaned S., Iqbal S. et al. Development and Validation of a New Adenosine-Independent Index of Stenosis Severity From Coronary Wave-Intensity Analysis Results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) Study. *JACC.* 2012. Vol. 59, N 15. P. 1392–1402.
11. Sen S., Kaleab N., Asrress M.A. et al. Diagnostic Classification of the Instantaneous Wave-Free Ratio Is Equivalent to Fractional Flow Reserve and Is Not Improved With Adenosine Administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study). *JACC.* 2013. Vol. 61, N 13. P. 1409–1420.
12. Escaned J., Echavarría-Pinto M., Garcia-Garcia H.M. et al. Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015. Vol. 8, N 6. P. 824–833.
13. Матчин Ю.Г., Грамович В.В., Даренский Д.И. и др. Использование метода моментального резерва кровотока в сравнении с фракционным резервом кровотока при оценке физиологической значимости пограничных коронарных стенозов. *Кардиологический вестник* 2014; 10(1):38–43. / Matchin Ju.G., Gramovich V.V., Darenskiy D.I. i dr. Ispol'zovanie metoda momental'nogo rezerva krovotoka v sravnenii s frakcionnym rezervom krovotoka pri ocenke fiziologicheskoj znachimosti pogranichnyh koronarnyh stenozov. *Kardiologicheskij vestnik* 2014; 10(1):38–43.
14. Berry C., van 't Veer M., Witt N. et al. VERIFY (VERification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in Everyday Practice). A Multicenter Study in Consecutive Patients. *JACC.* 2013. Vol. 61, N 13. P. 1421–1427.
15. Jeremias A., Maehara A., Gén reux P. et al. Multicenter Core Laboratory Comparison of the Instantaneous Wave-Free Ratio and Resting Pd/Pa with Fractional Flow Reserve: The RESOLVE Study. *JACC.* 2013. Vol. 62, N 18. P. 77–108.
16. Petraco R., Park J.J., Sen S. et al. Hybrid iFR-FFR decision-making strategy: implications for enhancing universal adoption of physiology-guided coronary revascularization. *Eurointervention.* 2013. Vol. 8, N 10. P. 1157–1165.
17. Petraco R., Sen S., Nijjer S. et al. Fractional Flow Reserve-Guided Revascularization. Practical Implications of a Diagnostic Gray Zone and Measurement Variability on Clinical Decisions. *JACC.* 2013. Vol. 6, N 3. P. 222–225.
18. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. P. 10–22.
19. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A. et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30, N 3. P. 278–289.
20. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Шульгин Д.Н. и др. Методические рекомендации перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда. *Кардиологический вестник.* 2015; 10(2):6–21. / Sergienko V.B., Ansheles A.A., Shul'gin D.N. i dr. Metodicheskie rekomendacii perfuzionnaja scintigrafija i OJeKT miokarda. *Kardiologicheskij vestnik.* 2015; 10(2):6–21.
21. Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D. et al. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *JACC.* 2004. Vol. 43, N 2. P. 200–208.