

АРЗУМАНЯН  
ЭМИЛЬ АЛЬБЕРТОВИЧ

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ СТЕНОТИЧЕСКИХ  
ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ С ПОМОЩЬЮ ТРЕХМЕРНОЙ  
СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ  
В РЕАЛЬНОМ МАСШТАБЕ ВРЕМЕНИ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор  
Неласов Николай Юлианович

Официальные оппоненты: Новиков Владимир Игоревич  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий  
кафедрой и отделением функциональной диагнос-  
тики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государствен-  
ный медицинский университет им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России

Железняк Игорь Сергеевич  
доктор медицинских наук, профессор, начальник  
кафедры рентгенологии и радиологии с курсом  
ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО «Военно-  
медицинская академия имени С.М. Кирова»  
Минобороны России

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет им.  
акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021г. в \_\_ час на заседании  
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-  
Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского  
научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л.  
Поленова и на сайте <http://www.almazovcenter.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В структуре смертности от сердечно-сосудистой патологии 2/3 фатальных исходов обусловлены ишемической болезнью сердца (ИБС) (Шляхто Е.В., 2015; Government Gazette, 2019). В связи с этим разработка новых, более совершенных методов диагностики и лечения ИБС имеет приоритетное значение (Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., 2011; Fihn S. et al., 2012).

В настоящее время для первичной диагностики ИБС и оценки функциональной значимости уже выявленных при коронароангиографии (КАГ) стенотических/окклюзионных поражений коронарных артерий рекомендуется применение нагрузочных проб (в том числе фармакологических) в сочетании с кардиальными визуализирующими методиками (Авдеев С.Н. и соавт., 2019; Balfour, P.C.Jr. et al., 2017; Dowsley T. et al., 2013; Mordi I.R. et al., 2017, Montalescot G. et al., 2013). Для идентификации симптом-зависимых/ связанных коронарных артерий может быть применен ряд методик: анализ коронарного и фракционного коронарного резерва, динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОФЭКТ), перфузионная компьютерная (ПКТ) и магнитно-резонансная томография (ПМРТ) коронарного русла, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) (Карпова И.Е. и соавт., 2013; Курбатов В.П. и соавт., 2012; Мочула А. В. и соавт., 2016; Balfour, P.C.Jr. et al., 2017; Branch K. et al., 2017; De Jong M.C. et al., 2012; Leone, A.M. et al., 2012; Hendel R. et al., 2016; Miyagawa M. et al., 2016; Qayyum A., et al., 2017). Однако указанные методики являются весьма дорогостоящими, часть из них носит инвазивный характер, а часть связана с лучевой нагрузкой на пациента. Поэтому поиск более простых, экономичных и безопасных приемов обнаружения стресс-индуцированной ишемии является весьма актуальным.

### Степень разработанности проблемы

Альтернативным более экономичным, безопасным, но не менее точным методом выявления зон ишемии и симптом-связанных коронарных артерий, является стресс-эхокардиография (СЭхоКГ) с вазодилататорами (аденозин и дилпиридамолом) (Piscano E., 2015; Sicari R. et al., 2009; Steeds R.P. et al., 2019). Но, к сожалению, эти препараты в связи с санкционной политикой западных стран в Российской Федерации в настоящее время недоступны.

Заменителем аденозина в нагрузочных пробах может стать аденозинтрифосфат (АТФ) (Gunji K. et al., 2015; Harada M. et al., 1998; Li W. et al., 2013), однако ни одной отечественной публикации о возможности применения этого вазодилататора при СЭхоКГ (поиск научных работ в базах данных elibrary.ru, Medline/PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey с использованием ключевых слов «стресс-эхокардиография», «аденозинтрифосфат», «АТФ» / «stress-Echo», «adenosine triphosphate», «АТР») нами не обнаружено.

В иностранных публикациях при нагрузочных пробах с аденозином и АТФ рекомендуют один и тот же подход – монотонное в/в введение АТФ в дозе 140–160 мкг/кг/мин с регистрацией необходимых показателей через 1–5 мин от начала пробы и без учета уровня АД в момент их регистрации (Cho S. G. et al., 2019; Fukai T. et al., 1995; He Q. et al., 2002). Но при таком способе введения стресс-агента состояния субмаксимального расширения коронарных артерий, возникающего при устойчивом понижении уровня систолического артериального давления (САД), у 1/5 обследуемых достичь не удастся, что неизбежно сказывается на точности получаемых результатов (De Bruyne V. et al., 2003; Jeremias A. et al., 2000; Wilson R.F. et al., 1990). Выходом из этой ситуации может стать увеличение дозы АТФ у пациентов с неадекватным гемодинамическим ответом (отсутствием снижения САД), как это было продемонстрировано в исследовании с ПМРТ (Karamitsos T.D. et al., 2010).

В СЭхоКГ традиционным критерием выявления зон ишемии является визуальное обнаружение новых или расширение границ исходных зон гипокинезии/акинезии миокарда. В последние годы в ЭхоКГ предложен новый, более

чувствительный, метод идентификации зон ишемии – анализ процессов продольной деформации миокарда левого желудочка (ПДЛЖ) на основе применения методики тканевого следа (Алехин М.Н., 2012, 2017; Андреева А.Е. и соавт., 2010; Бобров А.Л., Бобров Л.Л., 2014; Бранд Я.Б. и соавт., 2018; Гиляров М.Ю. и соавт., 2014; Collier P. et al., 2017; Gorcsan J.3rd et al., 2011; Liou K. et al., 2016; Smiseth O.A. et al., 2016). Однако возможности применения этой методики в СЭхоКГ для оценки функциональной значимости поражений коронарного русла у больных ИБС изучены недостаточно.

Важным достижением ЭхоКГ последних лет стало внедрение в диагностическую практику у больных ИБС новой методики трехмерной реконструкции ЛЖ в реальном масштабе времени (4D СЭхоКГ) для оценки функции ЛЖ (Крикунов П.В. и соавт., 2018; Lang R.M. et al., 2015; Buccheri S. et al., 2015; Wu V.C. et al., 2017). Но лишь единичные работы посвящены изучению вопросов выявления ишемии и применения анализа деформации миокарда ЛЖ при использовании этой методики (Badano, L.P. et al., 2010; Crosby J. et al., 2009; Cusmà-Piccione M. et al., 2015; Parker K. M. et al., 2015). Все вышесказанное и определило цель и задачи нашего исследования.

#### Цель исследования

Оценить возможность применения 4D СЭхоКГ с АТФ и анализом ПДЛЖ для определения функциональной значимости стенотических поражений коронарных артерий.

#### Задачи исследования

1. Разработать новую диагностическую методику 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ, предусматривающую возможность ступенеобразного увеличения дозировки стресс-агента.

2. Протестировать новую методику 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ: оценить вероятность достижения стадии субмаксимального расширения коронарных артерий, возникновения осложнений, появления «малых» побочных эффектов, проанализировать приемлемость записанных динамических объемных эхо-дан-

ных для последующего автоматизированного анализа, изучить воспроизводимость методики, выполнить хронометраж нагрузочной пробы.

3. Определить нормативные значения глобальной и сегментарной ПДЛЖ при выполнении этой методики.

4. Изучить диагностическую эффективность новой методики в выявлении стресс-индуцированной ишемии.

5. Проанализировать эффективность новой методики в выявлении симптом-связанных коронарных артерий у больных ИБС при традиционной визуальной оценке локальной сократимости ЛЖ, визуальной оценке цветового кодирования ПДЛЖ миокарда и пошаговом сравнении сегментарных цифровых значений ПДЛЖ.

#### Научная новизна

Впервые разработан эффективный и безопасный алгоритм СЭхоКГ с АТФ, предусматривающий возможность ступенеобразного повышения дозы стресс-агента с целью достижения стадии субмаксимального расширения коронарного русла.

Впервые определены нормативные значения глобальной и сегментарной ПДЛЖ при выполнении методики 4D СЭхоКГ с АТФ и применении технологии автоматизированной обработки объемного пула эхо-данных.

Продемонстрировано, что при использовании новой нагрузочной пробы с интегративным учетом клинических и инструментальных критериев диагностики индуцированной во время стресс-теста ишемии результативность пробы в выявлении миокардиальной ишемии составляет 90,6%.

Установлено, что применение новой методики 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ позволяет повысить точность оценки функциональной значимости стенотических и окклюзионных поражений коронарных артерий.

Научная новизна работы подтверждается патентом на изобретение Российской Федерации № 2688441 от 21.05.2019 г.

### Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработанный ступенчатообразный алгоритм введения АТФ позволяет минимизировать число случаев с неадекватной миокардиальной гиперемией и повысить надежность результатов нагрузочной пробы с вазодилататором.

Анализ возникающих во время нагрузочной пробы осложнений и побочных эффектов демонстрирует, что алгоритм 4D СЭхоКГ с введением АТФ в возрастающих дозах безопасен в использовании и легко переносится пациентами.

Установлено, что при использовании вновь созданного алгоритма 4D СЭхоКГ во всех случаях удается записать приемлемые для последующей обработки объемные видеоклипы.

Показано, что анализ ПДЛЖ во время нагрузочных проб позволяет обнаружить зоны скрытой ишемии миокарда и, соответственно, выявить симптом-зависимые коронарные артерии достоверно чаще, чем при стандартной визуальной оценке сократимости миокарда ЛЖ.

Результаты диссертационной работы могут быть предложены для практического применения в работе кардиологических и кардиохирургических отделений больниц, их можно включать в рабочие программы для подготовки врачей ультразвуковой диагностики, кардиологов, кардиохирургов, ординаторов и аспирантов.

Новый протокол интракубитальной инфузии АТФ может быть рекомендован для тестирования и в других визуализирующих методиках оценки сократимости и перфузии миокарда: ОФЭКТ, ПКТ, ПМРТ, ПЭТ.

### Методология и методы исследования

Методология, примененная в диссертации, основана на теоретических и практических аспектах лучевой диагностики, кардиологии и кардиохирургии, которые включали основные принципы диагностики тяжести поражения коронарного русла при ИБС. Применялся общий сравнительно-сопоставительный научный метод, а также частные научные методы – клинические, инструментальные, статистические.

Предмет исследования – динамика клинических проявления, ЭКГ кривых, ЭхоКГ данных в В-режиме и в режиме анализа ПДЛЖ при проведении 4D СЭхоКГ с АТФ.

Объект исследования – здоровые лица и больные ИБС с одно- и многосудистым характером поражения коронарных артерий.

#### Положения, выносимые на защиту

1. При использовании нового алгоритма введения АТФ в возрастающих дозах во всех случаях удается: а) достигнуть состояния субмаксимального расширения коронарных артерий, б) записать объемные эхо-данные, приемлемые для последующей обработки.

2. Модифицированный алгоритм введения АТФ во время СЭхоКГ безопасен в использовании и легко переносится пациентами.

3. Применение новой методики позволяет выявить зоны стресс-индуцированной ишемии в 90,6% (референтный метод – данные КАГ).

4. 4D СЭхоКГ с АТФ и автоматизированной оценкой ПДЛЖ позволяет достоверно в 2,0 раза повысить частоту идентификации симптом-связанных коронарных артерий у больных ИБС при использовании визуальной оценки цветового кодирования полярных диаграмм, и в 2,2 раза – при пошаговом сегментарном анализе по сравнению с традиционной ЭхоКГ методикой визуальной оценки локальной сократимости миокарда.

#### Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом материала, позволяющим сделать статистически достоверные выводы, наличием четко структурированного первичного материала и продуманным применением математического аппарата для статистической обработки. Результаты исследования подтверждены представленными цифровыми табличными выкладками и графическими статистическими иллюстрациями. Апробация научной работы состоялась **18 марта 2021 г.** на заседании научно-координационного совета «Научно-организационные основы профилактики и лечения



основных заболеваний внутренних органов» ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 5).

Основные положения диссертации доложены на 16-м Мировом Съезде по УЗД (WFUMB 2017 г., Тайпей), на 4-м Мировом Саммите по ЭхоКГ (2017 г., Рио-де-Жанейро), на 28-м и 30-м Всекитайских съездах по кардиологии (Great Wall ICC 2017 и 2019 г., Пекин), на VI Съезде специалистов УЗД Юга России (2018 г., Геленджик), на Европейском Съезде Кардиоваскулярной Визуализации (EuroEcho Imaging 2018 г., Милан), на Европейском Съезде Радиологии (ECR 2019 г., Вена), на 31-м Европейском Конгрессе по Ультразвуковой Диагностике (EUROSON 2019, г. Гранада), на Мировом/Европейском Съезде по кардиологии (2019 г., Париж), на Интернет конгрессе HFA Discoveries Европейского Общества Кардиологии (2020) и получили положительные отзывы лучевых диагностов и кардиологов.

#### Публикации

По результатам исследования опубликовано 16 печатных работ, из них 2 – в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 2 статьи – в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus, получен 1 патент на изобретение № 2688441 от 21.05.2019 г.

#### Личный вклад автора в получении результатов

Автором самостоятельно проанализированы основные научные базы данных по тематике диссертации: elibrary.ru, Medline/PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey, Wiley Online Library, ResearchGate. На основании анализа был разработан дизайн исследования, написан обзор литературы и главы диссертации. Автором лично выполнена коронароангиография у 15 пациентов, 4D СЭхоКГ с АТФ у 20 обследованных, а также проведена статистическая обработка результатов, сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы, даны практические рекомендации, опубликованы тезисы и статьи по теме диссертации, получен патент на изобретение.

### Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в диагностических целях в отделении сердечно-сосудистой хирургии клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, МБУЗ ЦГБ г. Азова. Полученные результаты исследования включены в лекционный курс и практические занятия по специальности «Ультразвуковая диагностика» на кафедре ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

### Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 176 источников, из них 31 отечественных и 145 зарубежных. Диссертация содержит 9 таблиц и иллюстрирована 36 рисунками.

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено на кафедре ультразвуковой диагностики и в клинике ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России г. Ростова н/Д, в кардиологическом отделении МБУЗ ЦГБ г. Азова в период с 2016 по 2019 гг.

### Материалы и методы исследования

При математической обработке данных использован пакет прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Воспроизводимость показателей ПДЛЖ оценена с помощью программы Biostat 3.03 (McGraw-Hill, Inc., США). Для оценки подчиненности изучаемых показателей нормальному закону распределения применен тест Колмогорова-Смирнова, для сравнений качественных показателей - точный метод Фишера, количественных - тест Вилкоксона. При определении минимального объема выборки (пилотное исследование, 10 человек), необходимого для получения статистически достоверных выводов, использован метод Lehr R. (1992); результат проведенных расчетов - 23 пациента. Для анализа эффективности сравниваемых методик диагностики применен показатель

чувствительности (Ч) и методика оценки шансов (ОШ); в качестве референтного метода использованы данные КАГ.

В исследование включено 47 человек. Обследовано 15 здоровых добровольцев (мужчин 11, средний возраст 42,3 года (95% ДИ: 36,7 - 47,9)) и 32 пациента с ИБС (мужчин 29, средний возраст 58,2 лет (95% ДИ: 56,1 - 60,2)) (Рисунок 1).

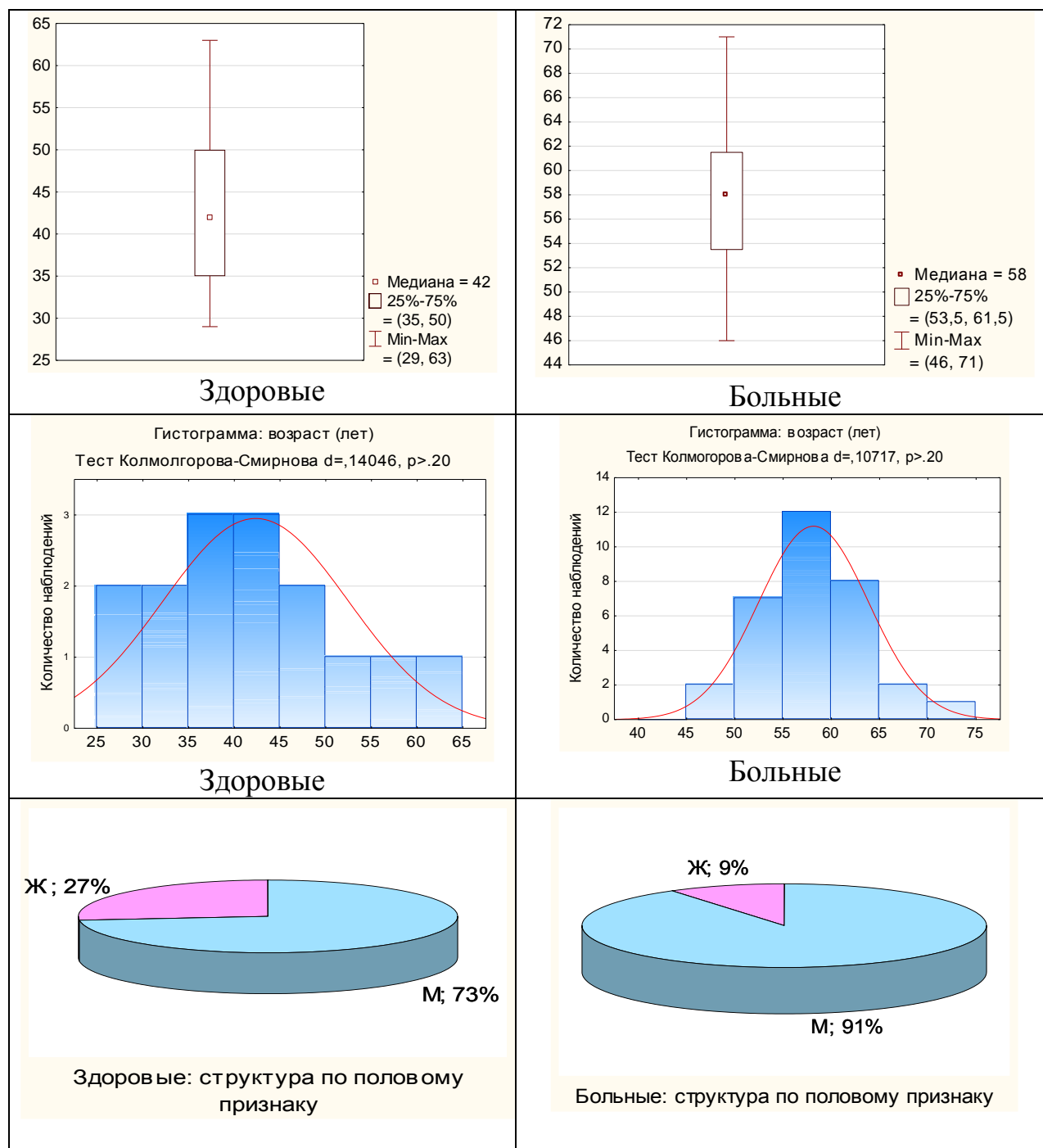


Рисунок 1 – Возрастная и гендерная характеристика лиц, включенных в исследование

Здоровые лица включались в исследование при отсутствии признаков сердечно-сосудистой патологии (отсутствие жалоб и анамнестических данных, нормальные параметры ЭКГ и трансторакальной ЭхоКГ, отрицательный результат тредмилл-теста).

Всем пациентам с ИБС в плановом порядке до выполнения 4D СЭхоКГ + ПДЛЖ с АТФ проведена КАГ. Исследование проводилось на ангиографах GE Innova IGS 530 (Дженерал Электрик, США) в клинике РостГМУ и Philips Allura XPER FD20 (Royal Philips, Нидерланды) в ЦГБ г. Азова по стандартной методике трансрадиальным доступом. Гемодинамически значимыми считались стенозы более 70% от диаметра сосудов или окклюзии (Montalescot G. et al., 2013; Neumann F. J. et al., 2018). У 8 (25,0%) пациентов обнаружено однососудистое поражение, у 14 (46,7%) – двухсосудистое, у 10 (31,2%) – трехсосудистое поражение коронарных артерий.

Всем обследованным выполнена 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ. Применен ультразвуковой сканер Вивид Е95 (Дженерал Электрик, США), оснащенный матричным объемным секторным датчиком 4V-D, а также использованы технологии автоматизированной визуализации функции сердца (AFI) и пространственного спекл-трекинга в реальном масштабе времени. При анализе полученной информации мы выбирали формат оценки глобальной и сегментарной ПДЛЖ в виде «полярных» диаграмм.

Хронометраж новой методики проводили у всех обследованных для случаев автоматизированного цветового и пошагового количественного определения ПДЛЖ.

Показатели результативности 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ в выявлении индуцированной ишемии и симптом-связанных коронарных артерий оценены у 32 пациентов с ИБС. Сопоставлялись данные традиционного визуального контроля локальной сократимости с данными автоматизированного цветового (с оценкой красно/синей колористической картины на полярной диаграмме) либо пошагового сегментарного (с количественной оценкой по каждому из 17-ти сегментов ЛЖ) анализа продольной деформации миокарда.

## Результаты исследования

В ходе реализации 1-й задачи исследования разработан новый алгоритм СЭхоКГ с АТФ (Рисунок 2).

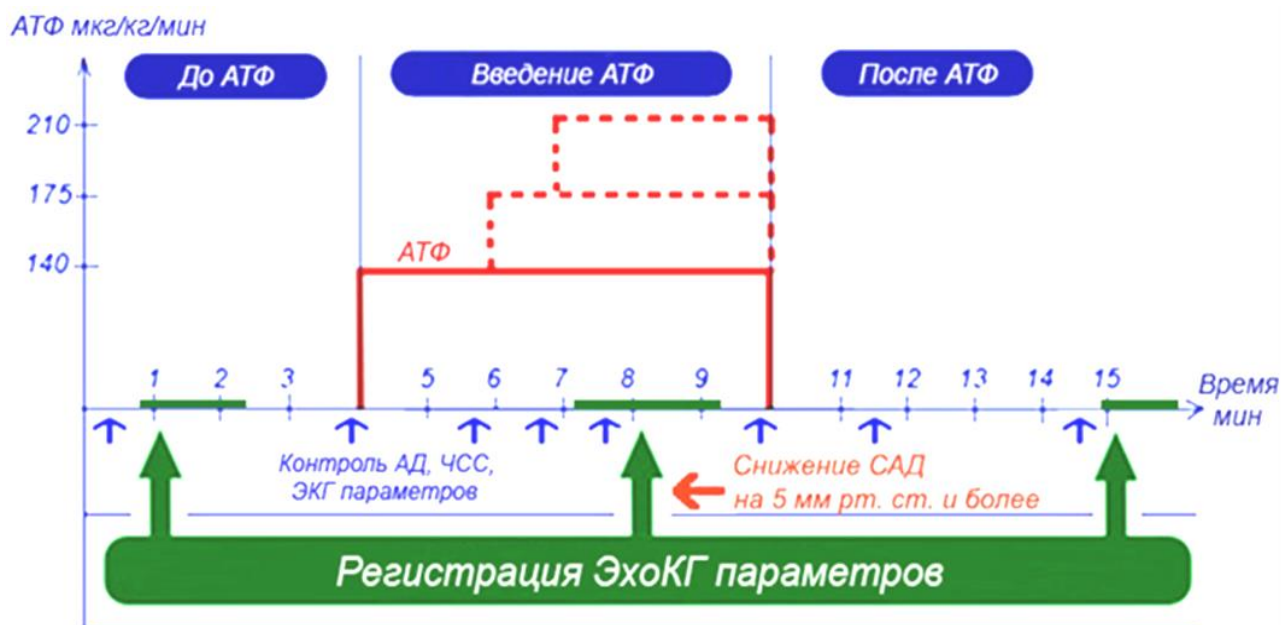


Рисунок 2 – Новый алгоритм СЭхоКГ с АТФ (где АТФ – аденозинтрифосфат; АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭКГ – электрокардиограмма; ЭхоКГ – эхокардиография)

Основные опорные точки нового алгоритма следующие: а) в нагрузочной пробе выделяют три этапа, при этом ЭхоКГ показатели регистрируются трижды (до, во время и по окончании введения АТФ); б) запись ЭхоКГ параметров проводится на втором этапе пробы не ранее чем через 3 мин от начала инфузии АТФ и только при достижении состояния субмаксимального расширения коронарных артерий (снижении САД на 5 мм рт. ст. и более); в) в случае отсутствия снижения САД при введении начальной дозировки АТФ (140 мкг/кг/мин) доза стресс-агента должна быть ступенеобразно повышена в течение 1–2 мин до 175 мкг/кг/мин, а затем и до 210 мкг/кг/мин.

При тестировании нового алгоритма у всех обследованных удалось достичь стадии субмаксимального расширения коронарного русла (Рисунок 3), поэтому незавершенных проб в исследовании отмечено не было.

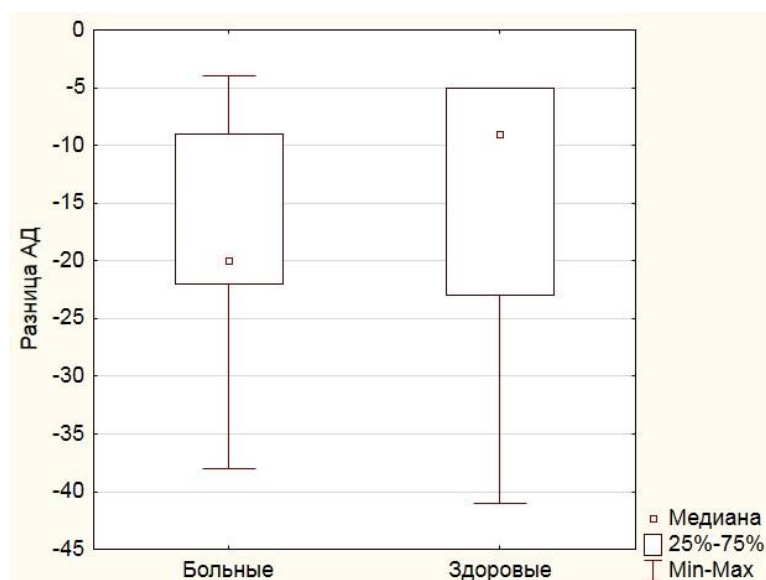


Рисунок 3 – Снижение уровня систолического артериального давления у обследованных на 2-м этапе нагрузочной пробы

Также установлено, что нагрузочная проба вполне безопасна в использовании. Среди 47 обследованных только в 3-х случаях (6,4%) отмечено снижение САД ниже 90 мм рт. ст., однако простое уменьшение скорости инфузии АТФ за 20–30 с приводило к повышению САД до уровня выше 90 мм рт. ст. У одного обследованного при введении АТФ отмечено появление а-в блокады II степени, которая исчезла при снижении скорости введения препарата. Ни в одном из случаев введения антидота эуфиллина не потребовалось, нагрузочные пробы были продолжены и благополучно завершены. Что касается «малых» сопутствующих эффектов на введение АТФ (появление чувства жара в лице, комка в горле, сухости во рту, тяжести в голове или животе, онемения в шее, спине, затруднения при дыхании), то у всех обследованных (100%) было отмечено появление хотя бы одного из них. Симптоматика была нерезко выраженной, переносилась довольно легко и самопроизвольно исчезала в течение 30 с после окончания введения препарата.

Результатом проведения фармакологических проб с АТФ стала регистрация динамических объемных ЭхоКГ параметров ЛЖ для выполнения 4D пространственного спекл-трекинга. У всех 47 обследованных качество записанных объемных кинопетель оказалось приемлемым и для визуальной оценки регио-

нальной сократимости миокарда, и для проведения, автоматизированного анализа ПДЛЖ.

Проводя хронометраж новой методики, мы обнаружили, что при визуальной оценке цветового кодирования ПДЛЖ миокарда длительность пробы была достоверно в 1,44 раза меньше, чем при пошаговом сравнении сегментарных цифровых значений ПДЛЖ (46,2 минут (95% ДИ: 45,3 – 47,6) против 66,4 минут (95% ДИ: 64,8 – 67,9);  $p < 0,0001$ ). В первом случае продолжительность 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ укладывалась в традиционный норматив времени, отведенный для стандартной СЭхоКГ с визуальным контролем локальной сократимости миокарда (60 мин), а во втором – превышала ее на 6 мин.

Оценивая воспроизводимость 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ при повторных измерениях одним и двумя исследователями с помощью графоаналитической методики Бланда–Альтмана, мы получили вполне приемлемые показатели, указывающими на надежность методики (во всех случаях разности значений двух измерений не выходили из зоны  $\pm 1,96$  стандартного отклонения средней разности измеренного показателя). На рисунке 4 для примера представлены данные измерения ПДЛЖ в 1-м сегменте миокарда ЛЖ двумя исследователями.

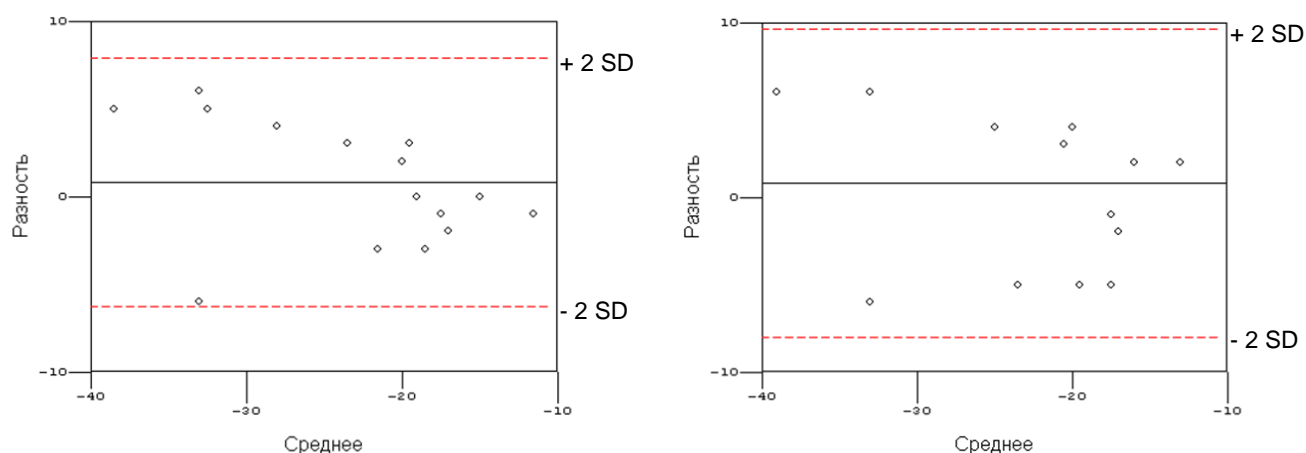


Рисунок 4 – Воспроизводимость показателя продольной деформации миокарда левого желудочка в 1 сегменте у здоровых лиц на 1-м (слева) и 2-м (справа) этапах стресс-теста при измерениях, выполненных двумя исследователями

Опираясь на анализ данных 15 здоровых лиц, нами были определены нормативные значения глобальной и региональной ПДЛЖ на трех этапах 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ. Показатели глобальной ПДЛЖ составили  $-19,7\%$  (95% ДИ:  $-20,4 - -19,0$ ) до введения АТФ (1 этап пробы),  $-21,6\%$  (95% ДИ:  $-22,8 - -20,4$ ) – во время введения АТФ (2-й этап пробы) и  $19,5\%$  (95% ДИ:  $-20,3 - -18,6$ ) – через 5 минут после окончания введения АТФ (3-й этап пробы) ( $p_{1-2}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,005$ ,  $p_{1-3}=0,62$ ). Сведения об изменении величины ПДЛЖ в различных сегментах миокарда (при использовании пошагового анализа деформации) представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели сегментарной продольной деформации левого желудочка в группе здоровых лиц на трех этапах трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом в реальном масштабе времени

Сегмент	1-й этап (%)	2-й этап (%)	3-й этап (%)
1	2	3	4
1	$-22,8$ (95% ДИ: $-26,8 - -18,8$ )	$-21,6$ (95% ДИ: $-22,8 - -20,4$ )	$-20,5$ (95% ДИ: $-22,8 - -18,3$ )
2	$-19,1$ (95% ДИ: $-20,6 - -17,6$ )	$-24,0$ (95% ДИ: $-27,1 - -20,9$ )	$-18,7$ (95% ДИ: $-20,1 - -17,4$ )
3	$-17,3$ (95% ДИ: $-19,2 - -15,4$ )	$-19,8$ (95% ДИ: $-21,5 - -18,1$ )	$-19,7$ (95% ДИ: $-21,7 - -17,6$ )
4	$-20,8$ (95% ДИ: $-23,2 - -18,4$ )	$-22,1$ (95% ДИ: $-24,8 - -19,5$ )	$-21,2$ (95% ДИ: $-23,3 - -19,8$ )
5	$-21,1$ (95% ДИ: $-23,3 - -19,0$ )	$-24,7$ (95% ДИ: $-27,7 - -21,7$ )	$-20,3$ (95% ДИ: $-22,5 - -18,1$ )
6	$-20,1$ (95% ДИ: $-22,4 - -17,9$ )	$-22,9$ (95% ДИ: $-27,0 - -18,9$ )	$-20,0$ (95% ДИ: $-22,1 - -17,9$ )
7	$-19,9$ (95% ДИ: $-22,3 - -17,5$ )	$-21,8$ (95% ДИ: $-24,1 - -19,5$ )	$-17,9$ (95% ДИ: $-19,6 - -16,3$ )
8	$-21,3$ (95% ДИ: $-23,5 - -19,2$ )	$-21,5$ (95% ДИ: $-23,8 - -19,1$ )	$-20,4$ (95% ДИ: $-22,1 - -18,8$ )
9	$-18,3$ (95% ДИ: $-19,7 - -16,8$ )	$-19,9$ (95% ДИ: $-21,2 - -18,6$ )	$-20,7$ (95% ДИ: $-22,8 - -18,6$ )
10	$-19,5$ (95% ДИ: $-20,9 - -18,1$ )	$-19,9$ (95% ДИ: $-22,8 - -17,1$ )	$-18,5$ (95% ДИ: $-20,7 - -16,4$ )



Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
11	-19,1 (95% ДИ: -20,7 – -17,4)	-20,7 (95% ДИ: -23,1 – -18,2)	-19,5 (95% ДИ: -21,3 – -17,7)
12	-20,0 (95% ДИ: -22,9 – -17,1)	-20,7 (95% ДИ: -23,1 – -18,2)	-18,9 (95% ДИ: -21,4 – -16,4)
13	-18,3 (95% ДИ: -21,6 – -15,1)	-22,6 (95% ДИ: -25,2 – -20,0)	-17,5 (95% ДИ: -18,9 – -16,2)
14	-19,1 (95% ДИ: -20,3 – -18,0)	-21,7 (95% ДИ: -19,8 – -22,0)	-18,7 (95% ДИ: -20,7 – -16,6)
15	-20,1 (95% ДИ: -22,8 – -17,4)	-21,8 (95% ДИ: -23,8 – -19,9)	-19,5 (95% ДИ: -21,1 – -17,9)
16	-19,9 (95% ДИ: -21,9 – -18,0)	-21,0 (95% ДИ: -23,3 – -18,7)	-18,1 (95% ДИ: -20,0 – -16,2)
17	-18,4 (95% ДИ: -20,4 – -16,4)	-21,3 (95% ДИ: -23,5 – -19,2)	-18,9 (95% ДИ: -20,6 – -17,3)

Пример оценки глобальной и сегментарной ПДЛЖ у здорового добровольца Б. на трех этапах пробы с АТФ показан на рисунке 5.



Рисунок 5 – Показатели продольной деформации левого желудочка здорового добровольца Б. на трех этапах нагрузочной пробы: слева – до введения аденозинтрифосфата (первый этап); в центре - при введении аденозинтрифосфата (второй этап); справа - через 5 мин после окончания введения аденозинтрифосфата (третий этап); G – глобальная деформация

В ходе реализации четвертой задачи исследования обнаружено, что проба оказалась положительной в выявлении ишемии по критерию развития приступа стенокардии у 3-х человек (9,4%), по критерию появления сдвигов ишемического характера на ЭКГ – у 8-ми человек (25,0%), по критерию усиления нарушений ло-

кальной сократимости – у 11-ти человек (34,4%), по критерию усиления нарушений сегментарной ПДЛЖ – у 26-х человек (81,2%) (Рисунок 6).

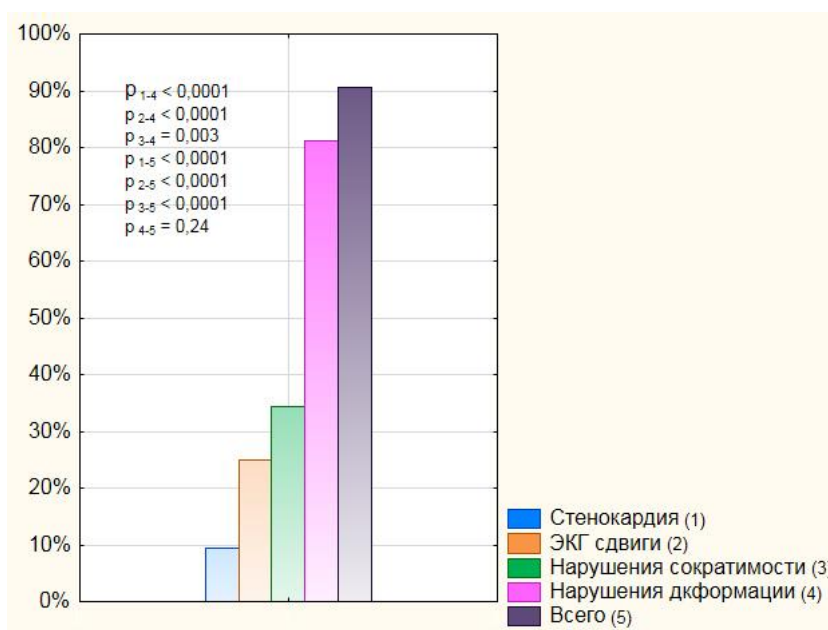


Рисунок 6 – Частота положительных результатов фармакологической пробы с АТФ при использовании различных критериев диагностики индуцированной ишемии у больных ИБС

В целом (с учетом оценки по всем критериям суммарно) проба оказалась положительной у 29 человек (90,6%). Высокий показатель кумулятивной чувствительности нашей методики в выявлении миокардиальной ишемии (при использовании данных КАГ в качестве референтного метода) позволяет рекомендовать ее для первичной диагностики ИБС.

При решении пятой задачи исследования получены следующие данные: с помощью традиционной методики визуальной оценки локальной сократимости выявить симптом-связанные артерии удастся в 10-ти случаях из 32 (31,2%), при визуальной оценке цветовой раскраски ПДЛЖ на полярных диаграммах (качественный анализ) – в 20-ти случаях из 32 (62,5%), при пошаговой оценке сегментарной ПДЛЖ (количественный анализ) – уже в 22-х из 32 (68,7%) ( $P_{1-2} = 0,023$ ,  $P_{1-3} = 0,0055$ ,  $P_{2-3} = 0,793$ ) (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Частоты обнаружения симптом-связанных артерий у больных ИБС во время нагрузочной пробы с АТФ при использовании трех методик диагностики

Как видно из представленных данных применение методик оценки ПДЛЖ достоверно повышает результативность выявления симптом-связанных коронарных артерий, а более трудоемкий метод пошагового анализа ПДЛЖ оказывается и несколько более эффективным в решении этой задачи. Для предварительной оценки можно рекомендовать качественный анализ ПДЛЖ, а для окончательной – количественный (затраты времени на 20 минут больше).

Пример выявления симптом-связанной ОВ во время нагрузочной пробы с АТФ (причем только благодаря результатам оценки ПДЛЖ) у больного X. показан на рисунке 8.

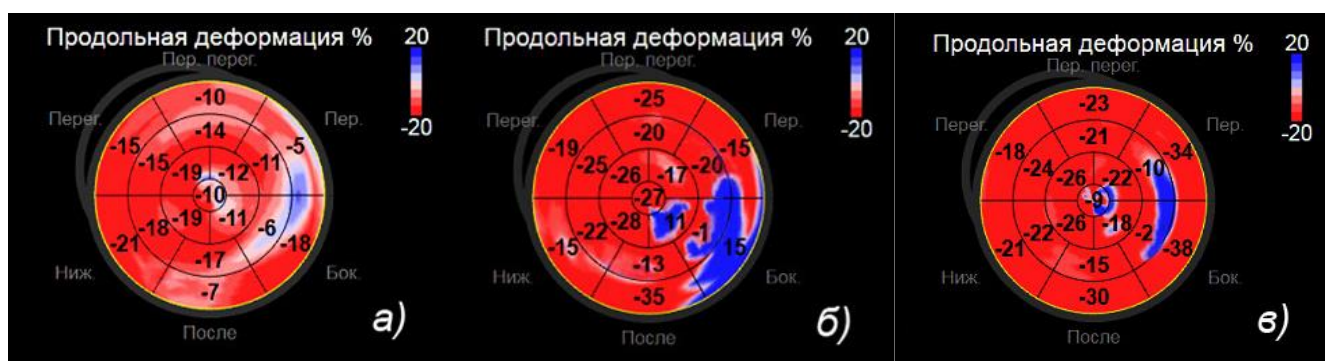


Рисунок 8 – Показатели продольной деформации левого желудочка у пациента X. на трех этапах нагрузочной пробы: а) до введения АТФ (первый этап); б) во время введения АТФ (второй этап); в) через 5 мин после окончания введения АТФ (третий этап)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана эффективная и безопасная методика 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ, которая может быть использована и для результативной первичной диагностики ИБС, и для эффективного определения причинно-следственных связей между анатомическими особенностями поражения коронарных артерий и появляющимися зонами индуцированной ишемии.

Применение АТФ в качестве вазодилататора позволяет заполнить существующий в нашей стране пробел в препаратах для перераспределения коронарного кровотока при СЭхоКГ. Более того, это оказывается экономически целесообразным. Так, стоимость упаковки АТФ, необходимой для проведения фармакологического теста, в два раза ниже стоимости флакона добутамина и в десятки раз – аденозина.

## ВЫВОДЫ

1. Разработана новая диагностическая методика 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ, предусматривающая возможность ступенеобразного увеличения дозировки стресс-агента с целью минимизации случаев с неэффективной вазодилатацией артериального коронарного русла.

2. По результатам тестирования новой методики 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ установлено, что: а) состояние субмаксимального расширения коронарного русла может быть индуцировано во всех случаях, б) проба вполне безопасна – вероятность развитие осложнений (снижение САД ниже 90 мм рт. ст. и появление атриовентрикулярной блокады II степени) 6,4%, простое снижение скорости введения АТФ легко купирует эти эффекты, в) «малые» побочные эффекты, связанные с системной вазодилатацией, наблюдаются у всех обследуемых, в) во всех случаях удается зарегистрировать объемные динамические эхо-данные, приемлемые для последующего автоматизированного анализа, г) воспроизводимость методики хорошая, д) средняя продолжительность нагрузочной пробы при цветовом анализе ПДЛЖ миокарда составляет 46 минут, а при пошаговом сегментарном – 66 минут.

3. Определены нормативные значения глобальной и сегментарной ПДЛЖ при выполнении 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ.

4. Продемонстрировано, что кумулятивная чувствительность 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ в выявлении стресс-индуцированной миокардиальной ишемии составляет 90,6% (референтный метод – данные КАГ).

5. 4D СЭхоКГ с АТФ и автоматизированной оценкой ПДЛЖ позволяет достоверно в 2,0 раз повысить точность идентификации симптом-связанных коронарных артерий у больных ИБС при использовании визуальной оценки цветового кодирования полярных диаграмм, и в 2,2 раза – при пошаговом сегментарном анализе ПДЛЖ по сравнению с традиционной ЭхоКГ методикой визуальной оценки локальной сократимости миокарда (референтный метод – КАГ).

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Новая методика 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ в связи с безопасностью выполнения и высокой диагностической эффективностью может быть рекомендована для первичной диагностики ИБС.

2. Методика 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ рекомендуется к использованию для выявления симптом-связанных коронарных артерий при решении вопроса о целесообразности и тактике хирургической/эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с уже установленным диагнозом ИБС, подтвержденным при КАГ.

3. Ключевые положения нового алгоритма введения стресс-агента: а) нагрузочная проба состоит из 3-х этапов (ЭхоКГ данные должны регистрироваться до, во время инфузии АТФ и через 5 мин после ее окончания); б) критерием достижения субмаксимальной миокардиальной гиперемии при введении АТФ является снижение систолического артериального давления (САД) на 5 мм рт. ст. и более; в) запись ЭхоКГ на 2-м этапе пробы допускается только через 3 мин от начала введения АТФ и при наличии снижения САД; г) начальная доза введения АТФ - 140 мкг/кг/мин; если на 3-й мин введения препарата САД не снижается - дозировка должна увеличиться сначала до 175 мкг/кг/мин на 1 мин, а при отсутствии эффекта - до 210 мкг/кг/мин еще на 2-3 мин. В случае появления

осложнений (снижение САД ниже 90 мм рт. ст., а-в блокада II ст., бронхоспазм) приостановка введения АТФ в течение 20-30 с приводит к купированию осложнений. При необходимости в/в медленно может быть введен антидот – эуфиллин (2,4% - 10,0 мл).

4. Новый протокол внутривенной инфузии АТФ может быть рекомендован для тестирования и в других визуализирующих методиках оценки сократимости и перфузии миокарда: ОФЭКТ, ПКТ, ПМРТ, ПЭТ.

### ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представляется целесообразным изучить возможность применения и других вариантов анализа деформации миокарда ЛЖ (циркулярной, по площади, радиальной) в выявлении зон скрытой ишемии миокарда при проведении стресс-теста с АТФ. Также полезным было бы тестирование нового алгоритма введения АТФ и в других визуализирующих методиках лучевой диагностики, применяющихся для оценки перфузии миокарда.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Арзуманян, Э.А. Нагрузочная проба с аденозинтрифосфатом в эхокардиографии: обоснование оптимального алгоритма исследования / Н.Ю. Неласов, Р.В. Сидоров, М.Н. Моргунов и соавт. // **Кардиология.** – 2019. – Т. 59, № 11. – С. 39–47.

2. Арзуманян, Э.А. Способ диагностики достижения стадии устойчивой субмаксимальной гиперемии миокарда при проведении нагрузочной пробы с внутривенным инфузионным введением аденозинтрифосфата: Патент 2688441 РФ / Н.Ю. Неласов, Э.А. Арзуманян, Р.В. Сидоров и соавт. // заявл. 03.09.18; опубл. 21.05.19 // **Бюл. «Изобретения. Полезные модели»** – 2019. – № 15. – С.1-9.

3. Арзуманян, Э.А. Новый алгоритм стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом / Н.Ю. Неласов, Р.В. Сидоров, Э.А. Арзуманян и соавт. // **Вестник рентгенологии и радиологии.** – 2020. – Т. 101, № 5. – С. 288–295.

4. Арзуманян, Э.А. Можно ли применить систолический компонент высокоамплитудных отраженных сигналов движения для анализа локальной сократимости миокарда левого желудочка? / Н.Ю. Неласов, Л.А. Хаишева, Э.А. Арзуманян // Материалы 4-го Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Приволжского федерального. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 4. – С. S22–S23.

5. Arzumanyan, E.A. Differentiation of patients with severe left ventricular diastolic dysfunction from others by new simple dopplerographic ratio / N. Nelassov, O. Eroshenko, E.A. Arzumanyan // ABC Imagen Cardiovascular. – 2017.– Vol. 30. № 4, Suppl. 1. – P. 38.

6. Arzumanyan, E.A. GW28-e0166. Can we use high intensity reflected motion signals (RIMS) for assessment of local myocardial contractility? / N. Nelassov, O. Eroshenko, E.A. Arzumanyan // Journal of the American College of Cardiology (JACC). – 2017. – Vol. 70, № 16 Suppl C. – P. 169.

7. Arzumanyan, E.A. Is It Possible to Evaluate Regional Left Ventricular Myocardial Contractility with the Help of Reflected Intensive Motion Signals? / N. Nelassov, B. Ilyasov, E.A. Arzumanyan // Ultrasound in medicine and biology. – 2017. – Vol. 43. – Num. S1. – S73–S74.

8. Арзуманян, Э.А. Анализ результативности трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени во время проведения фармакологической нагрузочной пробы / Н.Ю. Неласов, М.Н. Моргунов, Э.А. Арзуманян // Материалы VI Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Юга России. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – № 3. – С. S30.

9. Арзуманян, Э.А. Оценка возможности применения показателя изменения конечно-систолического объема левого желудочка в качестве маркера ишемии, появляющейся во время фармакологической нагрузочной пробы / Н.Ю. Неласов, М.Н. Моргунов, Э.А. Арзуманян // Материалы VI Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Юга России. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – № 3. – С. S30.

10. Арзуманян, Э.А. Анализ корреляции показателей локальной сократимости миокарда левого желудочка, полученных с помощью недоплерографической методики тканевого следа и доплерографической методики отслеживания движения ткани / Н.Ю. Неласов, М.Н. Моргунов, Э.А. Арзуманян // Материалы VI Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Юга России. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – № 3. – С. S30–S31.

11. Arzumanyan, E.A. Optimization of 4D strain-stress-echocardiography adenosine triphosphate infusion scenario / N. Nelassov, M. Morgunov, E.A. Arzumanyan // 22nd Annual Meeting of the European Association of Cardiovascular Imaging. – 2018. – P. 1152-1153.

12. Arzumanyan, E.A. C-1002 New algorithm of echocardiographic stress test with adenosine triphosphate / N. Nelassov, M. Morgunov, E.A. Arzumanyan // 25th European Congress of Radiology (ECR). – 2019. – P.1002.

13. Arzumanyan, E.A. New algorithm of 4D strain-stress-echocardiography with adenosine triphosphate in detection of myocardial hidden ischemia / N. Nelassov, E. Kreneva, E.A. Arzumanyan // Cardiovascular Innovations and Applications. – 2019. – V. 4. – Sup. 1. – P. 54.

14. Arzumanyan, E.A. Values of left ventricular area strain during 4D-strain-stress echocardiography with adenosine triphosphate in healthy subjects / N. Nelassov, M. Morgunov, E.A. Arzumanyan // European Heart Journal. – 2019. – V. 40. – Is.1. – ehz748.0272.

15. Arzumanyan, E.A. Detection of symptom related coronary arteries in patients with coronary artery disease by 4D stress echo with adenosine triphosphate / N. Nelassov, M. Morgunov, E.A. Arzumanyan // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2020. – V. 21. – Is.1. – jez319.971.

16. Arzumanyan, E.A. Echo derived global left ventricular strain in detection of heart failure in patients with coronary artery disease and preserved left ventricular ejection fraction. P2003 / N. Nelassov, M. Morgunov, E.A. Arzumanyan // European Society of Cardiology, HFA Discoveries 2020. – Режим доступа: <https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/Heart-Failure-Association-of-the->



[ESC-\(HFA\)/Research-and-Publications/HFA-Discoveries?auth=b00228a0db5c15635f2e4d639754e792#pub](https://www.esc-hfa.com/research-and-publications/hfa-discoveries?auth=b00228a0db5c15635f2e4d639754e792#pub)

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат  
ДИ – доверительный интервал  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
КАГ – коронароангиография  
ЛЖ – левый желудочек  
ОФЭКТ – динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда  
ОШ – оценка шансов  
ПДЛЖ – продольная деформация миокарда левого желудочка  
ПКТ – перфузионная компьютерная томография коронарного русла  
ПМРТ – перфузионная магнитно-резонансная томография коронарного русла  
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография  
РостГМУ – Ростовский государственный медицинский университет  
САД – систолическое артериальное давление  
СЭхоКГ – стресс-эхокардиография  
Ч - чувствительность  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭхоКГ – эхокардиография  
AFI – технология автоматизированной визуализации функции сердца  
АТР – adenosine triphosphate  
4D СэхоКГ – трехмерная реконструкция ЛЖ в реальном масштабе времени во время стресс-эхокардиографии