

На правах рукописи

Ел Манаа Хуссем Эддин

Оценка динамики показателей нестабильной атеросклеротической бляшки
при КТ- коронароангиографии на фоне липидснижающей терапии

14.01.05 – Кардиология

Автореферат диссертации

На соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор, **Копылов Филипп Юрьевич**

Научный консультант: доктор медицинских наук **Шария Мераб Арчилович**

Официальные оппоненты:

Явелов Игорь Семенович – доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, ведущий научный сотрудник

Гиляревский Сергей Руджерович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, кафедра клинической фармакологии и терапии, профессор кафедры

Ведущая организация

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «__»_____ 2019 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__»_____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы Несмотря на успехи современной медицины в диагностике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), данная патология продолжает занимать лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидизации людей активного трудоспособного возраста. В связи с этим на сегодняшний день одной из основных задач здравоохранения является оптимизация алгоритмов диагностики ИБС, включающих в себя как скрининговое обследование пациентов с низким и средним риском ИБС, динамическое наблюдение за пациентами с хронической ИБС и атеросклеротическими бляшками с признаками стабильности, так и разработку и совершенствование методик, позволяющих выявлять атеросклеротические поражения с признаками нестабильности, представляющие угрозу с точки зрения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (острый коронарный синдром - ОКС, инфаркт миокарда - ИМ, внезапная сердечная смерть).

Степень разработанности темы Неинвазивным и наиболее доступным в клинической практике методом скрининга и динамического наблюдения у пациентов со стабильными поражениями КА является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). [Larose E. с соавт., Becker CR., с соавт., Galonska M. с соавт., Ferencik M. с соавт.]. Более сложной задачей представляется диагностика нестабильных поражений. С этой целью применяются методы, позволяющие оценить строение атеросклеротической бляшки: оптическая когерентная томография (ОКТ) и внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) [Kashiwagi M. с соавт., Ozaki Y. с соавт., Ito T. с соавт.]. Однако, в связи с инвазивным характером этих исследований и высокой стоимостью, применение данных методик в клинической практике ограничено крупными клинко-диагностическими центрами и не может рассматриваться в качестве рутинной процедуры, рекомендованной для широкого применения.

Техническое усовершенствование компьютерных томографов и модификация протоколов обработки КТ-изображений сделали возможной оценку структуры атеросклеротических бляшек (АСБ). Несмотря на то, что данный метод уступает ОКТ и ВСУЗИ по информативности, неинвазивный характер, доступность, простота исполнения и низкая

стоимость позволяют рассматривать его как достойную альтернативу вышеперечисленным методам в диагностике нестабильных поражений.

Цель исследования

Оценка динамики показателей нестабильной атеросклеротической бляшки при КТ-коронароангиографии на фоне липидснижающей терапии.

Задачи

1. Оценить динамику атеросклеротического поражения по данным МСКТ КА на фоне высокоинтенсивной липидснижающей терапии на протяжении 10-12 месяцев наблюдения, в том числе в зависимости от приверженности к терапии у пациентов с выявленными «нестабильными поражениями».
2. Оценить динамику атеросклеротического поражения по данным МСКТ в зависимости от динамики липидного профиля у пациентов.
3. Сопоставить выявляемость коронарного атеросклероза по данным МСКТ КА с показателями риска согласно калькуляторам риска сердечно-сосудистых событий SCORE, а также АСС/АНА.
4. Оценить диагностическую ценность стандартного теста с физической нагрузкой в сопоставлении с МСКТ КА в качестве метода первой линии для диагностики обструктивного поражения коронарных артерий

Научная новизна

- Продемонстрирована возможность применения МСКТ КА для динамической оценки характеристики бляшек при коронарном атеросклерозе на фоне липидснижающей терапии
- Показано достоверное преимущество МСКТ КА перед традиционным алгоритмом первичного обследования в выявлении пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, имеющих нестабильные атеросклеротические поражения, в амбулаторной практике
- Установлена взаимосвязь между приверженностью к липидснижающей терапии и динамикой бляшки по данным МСКТ КА

Практическая значимость

Результаты исследования продемонстрировали возможность применения МСКТ для мониторинга состояния коронарного русла у больных с ИБС при длительном наблюдении. Анализ динамики различных КТ-признаков АСБ при наблюдении в течение 12 месяцев показал значимость высокой приверженности пациентов приему липидснижающих препаратов для стабилизации поражений.

Основные положения, выносимые на защиту

Диагностическая ценность МСКТ КА превосходит таковую для стандартного теста с физической нагрузкой в выявлении обструктивного поражения коронарных артерий.

Калькуляторы риска сердечно-сосудистых событий SCORE и ACC/АНА обладают высокой чувствительностью в выявлении пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. По данным МСКТ атеросклеротические поражения также выявлены у 5,4% с невысоким риском по калькулятору SCORE и у 1,4% пациента с невысоким риском по калькулятору ACC/АНА

Атеросклеротические бляшки с признаками нестабильности (мягкие бляшки) по данным МСКТ КА выявляются у 44, 6% пациентов со стабильной стенокардии напряжения.

При хорошей приверженности к терапии статинами в высоких дозах в течение 10-12 месяцев отмечается достоверное снижение объема атеросклеротической бляшки, преимущественно за счет участков «низкой рентгеновской плотности»

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения, полученные данные, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, основаны на достаточном фактическом материале: обследовано 74 пациента, с жалобами на боли в грудной клетке типичного и атипичного характера продолжительностью более 3 недель, которым планировалось проведение МСКТ КА. При статистическом анализе использованы адекватные задачам исследования методы статистической обработки данных.

Апробация работы состоялась 16 октября 2018г. Научно-методическом заседании кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их теоретической и клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику в Университетской клинической больнице №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 — «кардиология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно — пунктам паспорта кардиологии 4, 7, 14.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 5 научных работ, полностью отражающие содержание диссертации, из них 4 (2 оригинальные и 2 обзорные) в том числе 2 в электронном ресурсе — в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ и 1 – в зарубежном издании

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 110 страницах машинописи, иллюстрирована 11 таблицами и 6 рисунками, состоит из введения, обзора медицинской литературы, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, включающего 118 публикаций.

Материалы и методы исследования

Критерии включения пациентов в исследование

В исследование включались 74 пациента, с жалобами на боли в грудной клетке типичного и атипичного характера продолжительностью более 3 недель.

Критерии исключения пациентов из исследования

В исследование не включались пациенты младше 18 лет, беременные, пациенты с непереносимостью йодсодержащих контрастных препаратов в анамнезе, абсолютными противопоказаниями к назначению статинов либо уже находящиеся на терапии статинами, пациенты, страдающие хронической болезнью почек 3б стадии и выше (СКФ <45 мл/мин/1.73кв.м), а также при невозможности регулярного посещения исследовательского центра на протяжении 365 дней после включения.

В ходе исследования пациенты были распределены на подгруппы в зависимости от клинических проявлений ИБС (по наличию клиники типичной либо атипичной стенокардии) и результата тредмил-теста (положительный либо отрицательный). К типичным симптомам ИБС относили боли за грудиной жгучего и/или давящего характера, возникающие при физическом и психоэмоциональном напряжении, с возможной иррадиацией в руки, шею, надключичную область и длящиеся не более 5-10 мин. К атипичным симптомам относили дискомфорт и боли в грудной клетке, не связанные с физической нагрузкой и длящиеся более 10 мин. Клиническое обследование, осмотр и сбор анамнеза проводились при первичном контакте с больным. Со всеми пациентами, включенными в исследование, осуществлялись периодические контакты по телефону (через 3 и 6 месяцев). Через 10-12 месяцев наблюдения больные с мягкими бляшками были вызваны для повторного осмотра и проведения МСКТ КА. В случае очевидных изменений в течении основного заболевания, обусловленных развитием коронарной недостаточности проводились внеплановые осмотры, при необходимости госпитализация в стационар. Обследование включало:

Общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением показателей липидного спектра: ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, коэффициент атерогенности, анализ крови на тиреотропный гормон.

Электрокардиограмма в покое. Проводилась регистрация в 12-ти стандартных отведениях на кардиографе SHILLER MAC 6 PN 407465-034 с функцией автоматического анализа.

Суточное мониторирование ЭКГ по Holler проводилось однократно. Система регистрации - 2-х канальный монитор SHILLER MT-100. Система анализа данных - программа SHILLER MT-200.

Нагрузочный тест тредмилл проводился однократно на фоне отмены терапии бета-адреноблокаторами, антагонистами Са-рецепторов и нитратами за 3 дня до исследования. Учитывались общепринятые абсолютные и относительные противопоказания к проведению исследования, критерии прекращения нагрузки, критерии выявления ишемии миокарда. Тест проводился на аппарате MARQUETTE MAX 1, беговая дорожка - MARQUETTE 2000 TREADMILL. Применялся протокол BRUCE с непрерывно нарастающей нагрузкой, с длительностью ступеней - 3 минуты. УЗИ сердца проводилось на аппарате VIVID 5 GE (General Electric). Локальная кинетика левого желудочка оценивалась по 16-ти сегментной модели. Определялись сегменты гипо-, а- и дискинезии, изменение толщины миокарда, наличие аневризмы сердца, другие стандартные параметры.

МСКТ КА, выполнялась на компьютерном томографе AquilionONE 640 (Toshiba, Japan), который позволяет получить одновременно 640 томограмм с минимальной толщиной среза 0,5 мм за один оборот рентгеновской трубки (0,275 с). Для урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС) с целью получения КТ изображений оптимального качества всем пациентам, имевшим ЧСС более 60 уд/мин, назначался дополнительный прием β -адреноблокатора метопролола-тарtrate в дозе 50 мг за час до исследования. Пациентам, имевшим давление более или равное 110/70 мм рт.ст назначался сублингвальный прием 0.5 мг нитроглицерина за 5 мин. до процедуры. Исследование проводилось согласно стандартному протоколу в нативную и артериальную фазы контрастного усиления. Нативная фаза выполнялась с проспективной ЭКГ - синхронизацией для оценки выраженности кальциноза коронарных артерий и подсчета коронарного кальциевого индекса. При выполнении артериальной фазы использовалась ретроспективная ЭКГ - синхронизация. Через периферический венозный катетер (размер

18 и 20 G, в зависимости от веса пациента) с помощью автоматического шприца болюсно вводились последовательно йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат «Ультравист 370», в дозе из расчёта 1 мл на кг массы тела и 100 мл физиологического раствора со скоростью 4,5 мл/с. При достижении рентгеновской плотности в нисходящей аорте 180-200 HU автоматически начиналась артериальная фаза исследования. Средняя эффективная доза облучения составила 10-15мЗв.

Для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений использовались шкалы SCORE и ACC/АНА. Также всем пациентам определяли уровень предтестовой вероятности ишемической болезни сердца.

Для оценки приверженности к терапии мы использовали тест Мориски-Грина, данный тест широко применяется в клинической практике для скрининга приверженности пациентов к приему лекарственных препаратов.

Анализ КТ изображений выполнялся с помощью рабочей станции «Vitrea», использовалось программное обеспечение для определения коронарных артерий с возможностью самостоятельной коррекции данных.

При анализе КТ изображений проводилась оценка следующих показателей: Степень стеноза определялась по стандартным ангиографическим критериям как отношение диаметра просвета пораженного сосуда в месте максимального сужения к диаметру непораженного сегмента этого сосуда, расположенного дистальнее. При оценке степени тяжести стеноза гемодинамически незначимым считался стеноз <50%, пограничным – от 50 до 69%, значимым – $\geq 70\%$. Средняя плотность бляшки рассчитывалась в поперечных срезах коронарной артерии. При этом выделялась «зона интереса» – мягкотканый компонент бляшки, не содержащий включения кальция, в котором выполнялось 5 автоматических измерений в различных участках с расчетом среднеарифметического значения. Общий объем бляшки, объем компонентов низкой плотности (липиды), средней (фиброзная ткань) и высокой плотности (включения кальция) в бляшке оценивался с помощью рабочей станции «Vitrea». Оценка ремоделирования сосуда проводилась на основании расчета отношения диаметра наружного контура сосуда в месте расположения бляшки к диаметру его проксимального сегмента. Для таких критериев как неровный контур, включения микрокальцинатов,

«кольцевидное контрастирование» и положительное ремоделирование (индекс ремоделирования $>1,1$), оценивалось только их наличие при первичном и повторном исследовании. Всем включенным пациентам был назначен аторвастатин в дозе 40 мг, через 6 месяцев проводилась однократная заочная консультация для уточнения динамики состояния. Спустя 10-12 месяцев 30-и пациентам, имевшим нестабильные атеросклеротические поражения, не требующие реваскуляризации, была выполнена повторная КТ-КА для оценки динамики состояния показателей нестабильности. Также было выполнено повторное определение уровня общего холестерина и ЛПНП в крови.



1- Дизайн исследования

Статистические методы.

Сплошные переменные представлены как средние (со стандартным отклонением) или как медианы (с 25 и 75 перцентилями). Дискретные переменные представлены как частоты (с процентами). Нормальность распределения проверяли с помощью теста Колмогорова - Смирнова. Для сплошных переменных различие между группами определяли с помощью t-теста Стьюдента при нормальном распределении, с помощью метода суммы рангов Уилкоксона и теста Мана-Уитни при ненормальном распределении, а также методом хи-квадрат и точным методом Фишера для дискретных переменных. Статистическая обработка исследования выполнена на программном обеспечении SPSS версии 11.5 (Биостат). Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты исследования

Средний возраст составил 63.9 ± 10.4 года. Среднее значение скорости клубочковой фильтрации - 71 ± 12.8 . Типичные симптомы стенокардии напряжения отмечались у 53(71.6%) пациентов, атипичные - у 21(28.4%). Сбор анамнеза и результаты лабораторно-инструментальных методов обследования позволили выявить следующие факторы риска развития ИБС: артериальную гипертонию, курение, ожирение, сахарный диабет, отягощенную наследственность, дислипидемию. Наиболее частым фактором риска у данных пациентов была артериальная гипертония, которая отмечалась у 52(70.3%) пациентов. Кроме того, частыми факторами риска были ожирение и курение, соответственно 58.8% и 54.1% случаев. Сахарный диабет наблюдался у 12(16.2%) пациентов. Общая клиническая характеристика больных представлена в таблице 1

Таблице 1- Общая характеристика больных, включенных в исследование (n=74)

Возраст (лет)	63.9 ± 10.4
Женщины, n (%)	28 (37.8)
ИМТ (кг/м ²)	28±04.2
Ожирение (%)	58,8
Курение, n (%)	40 (54.1)
типичная боль, n (%)	53 (71.6)
Артериальная гипертензия, n (%)	52 (70,3)
Сахарный диабет, n(%)	12 (16.2)
Общий холестерин, ммоль/л	5.37 ± 1.49
ЛПНП, ммоль/л	2.72 ± 1.37
ЛПВП, ммоль/л	1.47 ± 1.66
Триглицериды, ммоль/л	1.3 ± 0.89
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	71 ± (12,8)

Среднее значение предтестовой вероятности хронической ИБС составило 43.43±5.30.

Распределение пациентов по предтестовой вероятности представлено в Таблице 2.

Таблица 2- Распределение пациентов по предтестовой вероятности ИБС.

Вероятность	<15%	15-50%	50-85%	>85%
	Низкая	Средняя	Высокая	очень высокая
Количество пациентов n (%)	9 (12.2%)	49 (66.2%)	14 (18.9%)	2 (2.7%)

Стратификация риска по шкалам SCORE и ACC/АНА представлена в таблице 3.

Таблице 3- Стратификация риска по шкалам SCORE и ACC/АНА среди всех пациентов

Пациенты (n=74)	Риск по SCORE	Риск по ACC/АНА
Высокий Риск	60 (81.1)%	64 (86.5%)
Средний	12 (16.2)%	9 (12.2%)
Низкий риск	2 (2.7%)	1 (1.3%)

Результаты нагрузочного теста в зависимости от клинической симптоматики ИБС представлены в таблице 4.

Таблица 4- Результаты тредмил-теста у пациентов в зависимости от клинической симптоматики ИБС

Пациенты (n=74)	Типичная стенокардия	Атипичная стенокардия
Положительный тест	33 (44.6%)	7 (9.5%)
Отрицательный тест	20 (27.03%)	14 (18.9%)

Данные МСКТ КА

По причине низкого качества изображений и высоких значений кальциевого индекса (более 600 единиц) коронарных артерий, из исследования были исключены 6 пациентов. Проанализированы данные оставшихся 68 человек: у 19 (27.9%) пациентов не было выявлено признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий, у 12 (17.6%) – выявлены стенозы менее 50%, у 24 (35.3%) – стенозы от 50 до 69%, у 11 (16.2%) – стенозы от 70 до 99% и в 2 (2.9%) случаях выявлена окклюзия коронарных артерий. Пациенты, у которых были выявлены гемодинамически значимые стенозы и окклюзия коронарных артерий, были направлены на инвазивную коронароангиографию, в ходе которой подтвердились данные МСКТ.

На следующем этапе были сопоставлены данные МСКТ и нагрузочного теста. Сопоставление данных МСКТ и нагрузочной пробы в разных группах пациентов представлены в Таблице 5.

Таблица 5- Сравнение данных МСКТ и нагрузочной пробы в разных группах пациентов.

	Стенозы ≥70% (n)	Стенозы 50-69% (n)	Отсутствие атеросклеротического поражения(n)	Всего
Мужчины с типичной болью, положительный стресс-тест	4	6	4	14
Мужчины с атипичной болью, положительный стресс-тест	1	0	2	3
Мужчины с типичной болью, отрицательный стресс-тест	1	6	3	10
Мужчины с атипичной болью, отрицательный стресс-тест	2	1	1	4
Женщины с типичной болью, положительный стресс-тест	4	3	6	13
Женщины с атипичной болью, положительный стресс-тест	1	1	2	4
Женщины с типичной болью, отрицательный стресс-тест	0	5	1	6
Женщины с атипичной болью, отрицательный стресс-тест	0	1	0	1

Нами были сопоставлены данные МСКТ и нагрузочного теста в выявлении значимых (стенозы ≥ 70%) и пограничных (стенозы от 50 до 69%) поражений коронарных сосудов.

По полученным в ходе нашего исследования данным, чувствительность и специфичность положительного тредмил-теста для стенозов ≥ 70% оказались невысокими и составили 76% и 50.9% соответственно.

Для стенозов от 50 до 69% результат был еще ниже, показатели чувствительности и специфичности составили 40.8% и 26.3% соответственно.

Дополнительно были проанализированы изменения при МСКТ в зависимости от предтестовой вероятности ИБС, полученные данные приведены в таблице 6.

Таблица 6- Встречаемость изменений МСКТ в зависимости от предтестовой вероятности ИБС.

Предтестовая вероятность	>15%	15-50%	50-65%	65-85%	Всего
Коронарные артерии без атеросклероза	3	12	3	1	19
Стенозы <50%	3	5	3	1	12
Стенозы 50-69%	1	11	6	7	25
Стенозы >70%	2	5	2	3	12
Всего	9	33	14	12	68

Были сопоставлены показатели высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и наличие атеросклероз коронарных артерий по данным МСКТ, данные представлены в таблице 7.

Таблица 7- Сопоставления показателей шкал стратификации риска с данными МСКТ.

	Атеросклеротическое поражение коронарных артерий	Коронарные артерии без признаков атеросклеротического поражения
Высокий риск по шкале SCORE	45 (67.6%)	9 (13.2%)
Невысокий риск по шкале SCORE	4 (5.9%)	10 (14.7%)
Высокий риск по калькулятору ACC/ANA	48 (70.6%)	11 (13.2%)
Невысокий риск по калькулятору ACC/ANA	1 (1.5%)	8 (11.7%)

По шкале SCORE у пациентов, имеющих атеросклеротические изменения коронарных артерий, высокий риск наблюдался у 67.6%, по шкале ACC/АНА – у 70.6%. Чувствительность и специфичность шкал SCORE и ACC/АНА в выявлении коронарного атеросклероза составили 83% и 71% и 81% и 88%, соответственно ($p>0.05$). У подавляющего количества пациентов с коронарным атеросклерозом определялся высокий риск по обеим шкалам, однако у 4 пациентов с умеренным риском по таблице SCORE и у 1 пациента с невысоким риском по калькулятору ACC/АНА тоже были выявлены признаки атеросклеротического поражения.

Динамическое наблюдение за пациентами с «мягкими бляшками»

В дальнейшем по данным МСКТ КА была выделена группа пациентов, имеющих нестабильные атеросклеротические поражения, – всего 30 человека. Характеристика пациентов при включении в исследование представлена в таблице 8.

Таблица 8- Клиническая характеристика всех пациентов (n=74) и пациентов, имеющих «мягкие бляшки» (n=30).

Количество пациентов	n=74	n=30
Возраст (лет)	63,9 ± 10,4	64,2 ± 2,9
Женщины, n (%)	28 (37,8)	13 (39,4)
ИМТ (кг/м ²)	28±4,2	28,53 ± 0,9
Ожирение до III степени, (%)	58,8	12 (36,3)
Курение, n (%)	40 (54,1)	18 (54,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	52 (70,3)	25 (75,5)
Сахарный диабет, n (%)	12 (16,2)	6 (18,2)
Общий холестерин, ммоль/л	5,56 ± 1,68	5,62 ± 0,48
ЛПНП, ммоль/л	3,23± 0,33	2,92 ± 0,36
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	71 ± 12,8	70,61 ± 4,68

Группы достоверно не различались, $p> 0,05$ по всем параметрам.

В связи с тем, что в ходе исследования у трех пациентов были выявлены гемодинамически значимые атеросклеротические поражения и они были направлены на реваскуляризацию, в исследовании продолжили участие 30 пациентов.

Спустя 10-12 месяцев всем пациентам была выполнена повторная КТ-КА. В таблице 9 представлены данные, полученные в ходе первичного и повторного обследования. Произведена оценка динамики показателей в сравнении с исходными.

Таблица 9- Показатели, полученные в ходе повторной МСКТ КА и измерения уровня холестерина и ЛПНП

Параметр	Исходное значение	Значение через 10-12 месяцев	P
Общий холестерин, ммоль/л	5.75 ± 0,45	4,42±0,57	0,03
ЛПНП, ммоль/л	3,23± 0.33	2,76 ± 0,27	>0,05
Степень стеноза, %	41,6 ± 3,16	40,65 ± 3,26	>0,05
Общий объем бляшки, мм ³	188,64± 35,8	184,96 ± 34,45	>0,05
Микрокальцинаты, %	86,0%	90%	>0,05
Индекс ремоделирования	1,25 [1,0;1,4	1,1[1,0;1,4]	>0,05
Кольцевидное контрастирование, %	69,76%	60%	>0,05
Неровные контуры, %	79,1%	65%	>0,05
Содержание включений низкой плотности в бляшке, мм ³	60,46 ± 12,87	57,06 ± 12,34	>0,05
Содержание включений средней плотности в бляшке, мм ³	87,93 ± 20,12	87,68 ± 19,38	>0,05
Содержание включений высокой плотности в бляшке, мм ³	40,50 ± 8,11	38,76 ± 6,8	>0,05

Оценка приверженности к терапии. Влияние приверженности на динамику уровня холестерина, ЛПНП и показателей коронарного атеросклероза.

По результату опросника 4 балла набрали 44% пациентов, 3 балла - 23%, 2 балла -13%, 1 балл у 7% и 0 баллов у 13%. Данные теста М-Г представлены в Диаграмме 1.

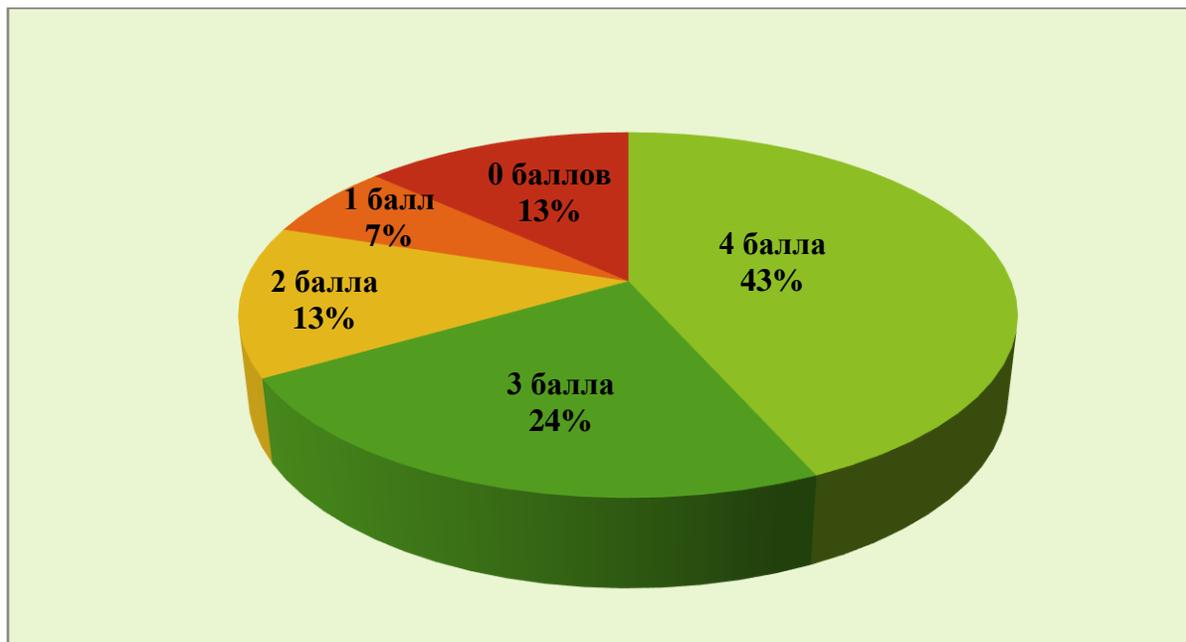


Диаграмма1- Оценка приверженности к лечению через 10-12 месяцев

В дальнейшем мы разделяли пациентов на 3 группы в зависимости от приверженности к терапии: 0-2 балла (низкая приверженность) - 33%, 3 балла (средняя приверженность) - 23%, 4 балла (хорошая приверженность) - 44% пациентов. Как и ожидалось, результаты теста отражали степень снижения общего холестерина и ЛПНП. (Диаграмма 1,2)

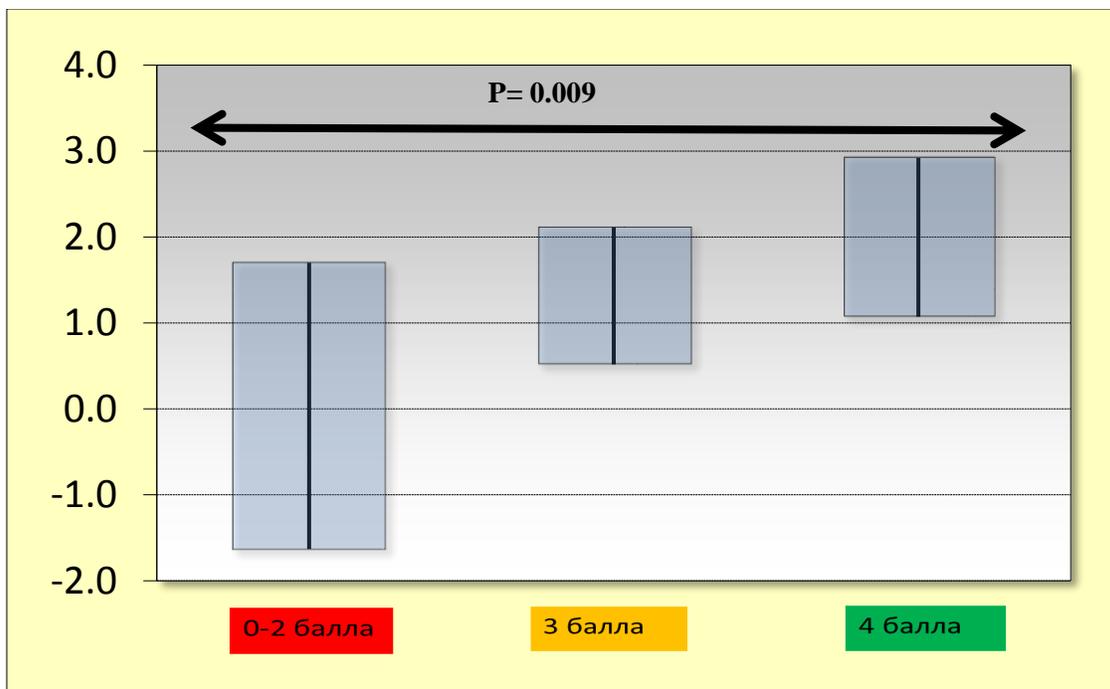


Диаграмма 2- Снижение общего холестерина в крови (ммоль/л) в зависимости от результата теста М-Г

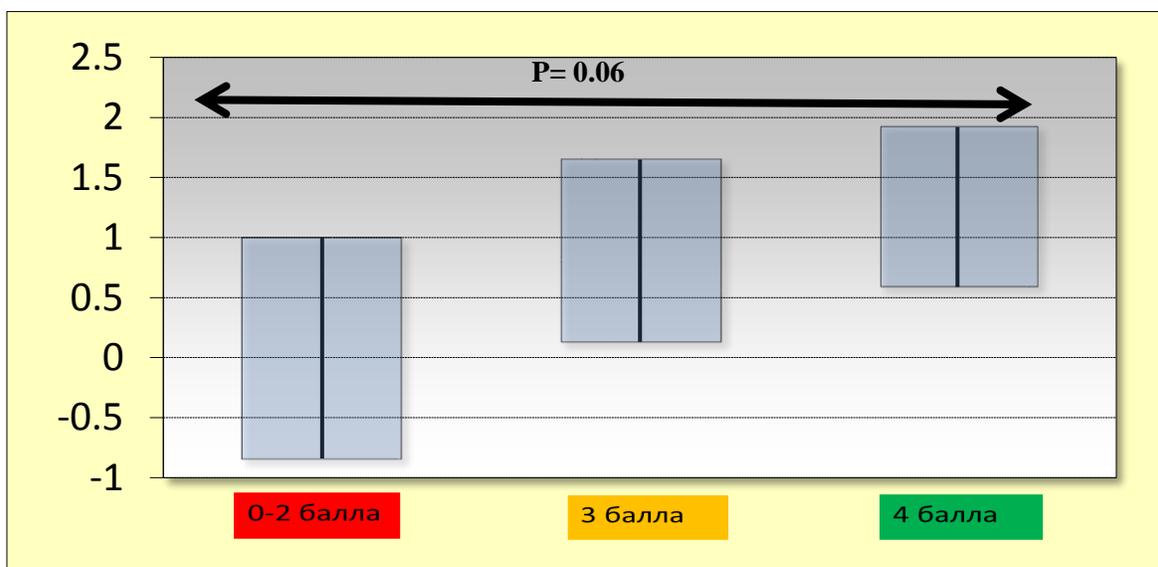


Диаграмма 3- Снижение ЛПНП в крови (ммоль/л) в зависимости от результата теста М-Г

В группе высокой приверженности было отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина с $5,71 \pm 0,69$ до $4,15 \pm 0,60$ ммоль/л, $p < 0,05$ и недостоверное снижение ЛПНП с $3,25 \pm 0,49$ до $2,73 \pm 0,49$ ммол/л, $p = 0,06$.

На следующем этапе мы сопоставили динамику показателей бляшки и приверженность к терапии.

Положительная динамика в группе высокой приверженности была продемонстрирована в отношении уменьшения общего объема бляшек (с $192,53 \pm 67,02$ до $175,65 \pm 63,53$ мм³ ($p < 0,01$)) и объема компонентов низкой плотности в бляшке (с $60,54 \pm 21,67$ до $51,42 \pm 19,04$ мм³ ($p > 0,05$)). В группе средней приверженности отмечалось незначительное уменьшение общего объема бляшек (с $225,45 \pm 55,83$ до $219,08 \pm 59,51$ мм³ ($p > 0,05$)) и объема компонентов низкой плотности в бляшке (с $70,77 \pm 27,14$ до $77,33 \pm 28,37$ мм³). Напротив, в группе низкой приверженности отмечалось увеличение общего объема бляшек (с $148,77 \pm 31,85$ до $169,10 \pm 34,08$ мм³ ($p > 0,05$)) и объема компонентов низкой плотности в бляшке (с $50,86 \pm 15,30$ до $54,31 \pm 16,59$ мм³ ($p > 0,05$)).

Диagr.4

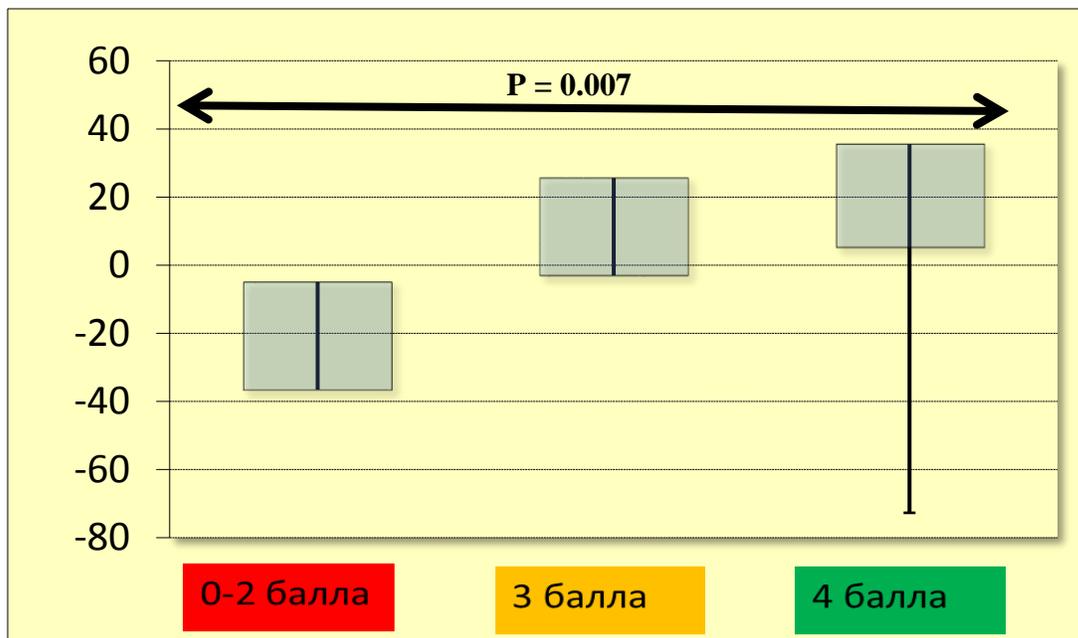


Диаграмма 4- Уменьшение общего объема бляшки

В нашем исследовании выявлена достоверная положительная корреляция между снижением уровня ЛПНП и уменьшением общего объема бляшки, диаг.5

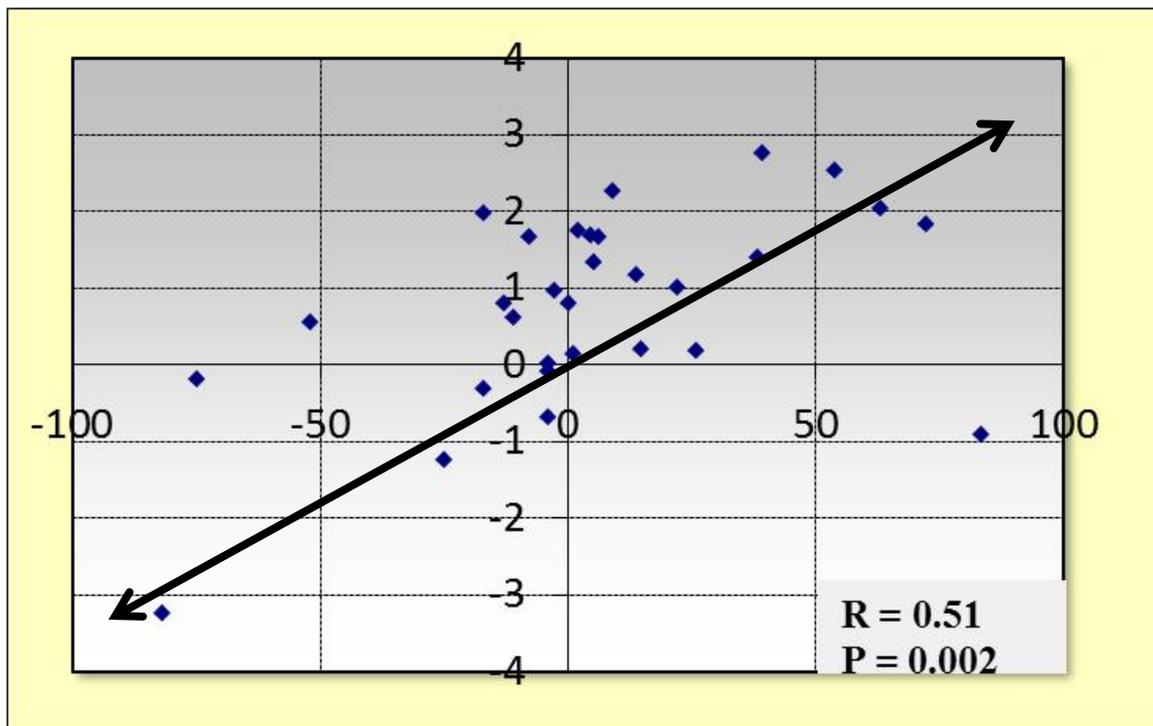


Диаграмма 5- Корреляция между динамикой уровня ЛПНП (ммоль/л, по вертикали) и изменения общего объема бляшки (мм³, по горизонтали)

Изменения показателя процента стеноза значимо не различались между группами: от $52 \pm 7,12$ до $51,38 \pm 6,60\%$ ($p > 0,05$) в группе высокой приверженности, от $55,54 \pm 7,53$ до $53,54 \pm 7,58$ ($p > 0,05$) в группе средней приверженности и от $45,66 \pm 7,63$ до $49,75 \pm 6,07$ ($p > 0,05$).

Объем компонентов средней рентгеновской плотности в бляшке в группе высокой приверженности снизился с $89,9 \pm 38,43$ до $86,84 \pm 36,75 \text{ мм}^3$ ($p > 0,05$), а в группе средней приверженности незначительный возрос с $104,38 \pm 33,04$ до $101,79 \pm 32,36 \text{ мм}^3$ ($p > 0,05$). В группе низкой приверженности отмечалось увеличение объема с $69,57 \pm 14,86$ до $76,14 \pm 16,36$ ($p > 0,05$).

Объем компонентов высокой рентгеновской плотности в бляшке в группе высокой приверженности возрос с $36,69 \pm 12,30$ до $42,00 \pm 30,19 \text{ мм}^3$ ($p > 0,05$), в группе средней приверженности объем уменьшился с $51,06 \pm 14,35$ до $47,06 \pm 7,88 \text{ мм}^3$ ($p > 0,05$), а в группе с низкой приверженности возрос с $28,32 \pm 11,64$ до $34,59 \pm 10,74 \text{ мм}^3$ ($p > 0,05$).

Индекс ремоделирования значимо не изменился во всех группах: $1,26 \pm 0,15$ против $1,17 \pm 0,06$ ($p > 0,05$) в группе высокой приверженности, $1,21 \pm 0,08$ против $1,13 \pm 0,07$ ($p > 0,05$) в группе средней приверженности, а в группе низкой приверженности $1,37 \pm 0,13$ против $1,31 \pm 0,15$.

Выводы

1. На фоне высокоинтенсивной липидснижающей терапии на протяжении 10-12 месяцев достоверных изменений показателей нестабильности атеросклеротических бляшек не выявлено. При хорошей приверженности к терапии статинами в высоких дозах в течение 10-12 месяцев отмечается достоверное, по сравнению с пациентами с низкой приверженностью к терапии, снижение объема мягкой атеросклеротической бляшки ($-13,3 \text{ мм}^3 \pm 5,6 \text{ мм}^3$ vs $+20,3 \text{ мм}^3 \pm 8,1 \text{ мм}^3$ $p=0,02$), преимущественно за счет участков «низкой рентгеновской плотности» ($-6,1 \text{ мм}^3 \pm 3,0 \text{ мм}^3$ vs $+3,45 \text{ мм}^3 \pm 2,8 \text{ мм}^3$ $p=0,002$).
2. Снижение объема бляшек по данным МСКТ имеет достоверную положительную корреляцию со снижением уровня ЛПНП ($R=0,51$; $p=0,002$).
3. Имеющиеся калькуляторы риска сердечно-сосудистых событий SCORE и ACC/AHA обладают высокой чувствительностью в выявлении пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. Чувствительность SCORE = 83%. Чувствительность ACC/AHA = 81%. Однако атеросклеротические поражения по данным МСКТ выявлены у 5,9% с невысоким риском по калькулятору SCORE и у 1,5% пациента с невысоким риском по калькулятору ACC/AHA.
4. Диагностическая ценность МСКТ КА превосходит таковую для стандартного теста с физической нагрузкой в выявлении обструктивного поражения коронарных артерий. Чувствительность стандартного теста с физической нагрузкой в выявлении стенозов более 70% = 76%. Чувствительность стандартного теста с физической нагрузкой в выявлении стенозов более 50% = 40,8%.

Практические рекомендации

- 1- Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий является эффективным и относительно безопасным методом для выявления и оценки динамики изменений нестабильных атеросклеротических бляшек на фоне липидснижающей терапии.
- 2- Метод оценки динамики изменений нестабильных атеросклеротических бляшек у пациентов можно использовать как метод косвенной оценки приверженности к липидснижающей терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

- 1- Ф.Ю. Копылов, А.А. Быкова, Д.Ю. Щекочихин, **Х.Э. Ел Манаа**, А.Н. Дзюндзя, Ю.В. Василевский, С.С. Симаков. Бессимптомный атеросклероз брахиоцефальных артерий — современные подходы к диагностике и лечению. Терапевтический архив 2017 04, С. 95-100
- 2- **Ел Манаа Х.Э.**, Щекочихин Д.Ю., Шабанова М.С., Гогниева Д.Г., Ломоносова А.А., Гогиберидзе Н.А., Терновой С.К., Шария М.А., Кондрашина О.С., Меситская Д.Ф., Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л. Возможности МСКТ-коронарографии в диагностике ишемической болезни сердца у пациентов в амбулаторной практике. **REJR** 2018; 8(2):40-48. <http://www.rejr.ru/perviy-nomer/tom-8-2-2018.html>
- 3- Gognieva D, Gamilov T, Pryamonosov R, Betelin V, Ternovoy SK, Serova NS, Abugov S, Shchekochikhin D, Mitina Y, **El-Manaa H**, Kopylov Ph. One-Dimensional Mathematical Model-Based Automated Assessment of Fractional Flow Reserve in a Patient with Silent Myocardial Ischemia. Am J Case Rep. 2018 Jun 20;19:724-728.
- 4- **Ел Манаа Х.Э.**, Шабанова М.С., Гогниева Д.Г., Ломоносова А.А., Щекочихин Д.Ю., Рожков А.Н., Шария М.А., Терновой С.К., Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л. Оценка динамики показателей нестабильности атеросклеротической бляшки по данным МСКТ коронарных артерий на фоне терапии аторвастатином. **REJR** 2018;8(3):164-173. <http://www.rejr.ru/perviy-nomer/tom-8-3-2018.html>
- 5- Гогниева Д.Г., Сыркин А.Л., Василевский Ю.В., Симаков С.С., Мелерзанов А.В., Ломоносова А.А., Быкова А.А., **Ел Манаа Х.Э.**, Копылов Ф.Ю. Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока с применением методики математического моделирования у пациентов с ишемической болезнью сердца. ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(12):85–92.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АНА- американская ассоциация сердца
АСБ – атеросклеротическая бляшка
АСС- американская коллегия кардиологов
ВАК - высшая аттестационная комиссия
ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИР – индекс ремоделирования
КА - коронарные артерии
КАГ – коронарная ангиография
КИ – кальциевый индекс
КТ – компьютерная томография
ЛПВП - липопротеины высокой плотности
ЛПНП - липопротеины низкой плотности
МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
ОКТ – оптическая когерентная томография
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
ЭКГ – электрокардиография
НУ – Hounsfield unit (единица Хаунсфильда)