

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук»  
Научно-исследовательский институт кардиологии

На правах рукописи

Мочула Андрей Викторович

Количественная оценка результатов динамической однофотонной  
эмиссионной компьютерной томографии в диагностике коронарной  
недостаточности при ишемической болезни сердца

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

|                       |                                                                               |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Научные руководители: | доктор медицинских наук,<br>член-корреспондент РАН<br>Лишманов Юрий Борисович |
|                       | доктор медицинских наук<br>Завадовский Константин<br>Валерьевич               |

Томск – 2018

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

|                                                                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Введение .....</b>                                                                                                      | <b>4</b>  |
| <b>Глава 1. Обзор литературы .....</b>                                                                                     | <b>12</b> |
| 1.1 Современные представления об этиологии и патогенезе коронарной недостаточности .....                                   | 12        |
| 1.2 Понятия миокардиального кровотока и миокардиального резерва.....                                                       | 13        |
| 1.3 Современные методы определения показателей миокардиального кровотока и коронарного резерва.....                        | 18        |
| 1.3.1 Ультразвуковые методы .....                                                                                          | 19        |
| 1.3.2 Инвазивная коронарная ангиография .....                                                                              | 21        |
| 1.3.3 Рентгеноконтрастная КТ-коронарография.....                                                                           | 23        |
| 1.3.4 Позитронно-эмиссионная томография .....                                                                              | 25        |
| 1.3.5 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография .....                                                               | 28        |
| <b>Глава 2. Материалы и методы .....</b>                                                                                   | <b>34</b> |
| Клиническая характеристика больных и дизайн исследования.....                                                              | 34        |
| Методы исследования.....                                                                                                   | 41        |
| Электрокардиография.....                                                                                                   | 41        |
| Инвазивная коронарная ангиография и определение фракционного коронарного резерва .....                                     | 41        |
| Радионуклидные методы исследования .....                                                                                   | 42        |
| Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца с определением резерва миокардиального кровотока..... | 44        |
| Обработка сцинтиграфических изображений.....                                                                               | 46        |
| Методы статистической обработки.....                                                                                       | 50        |
| <b>Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение.....</b>                                                   | <b>52</b> |
| 3.1. Диагностическая информативность однофотонной эмиссионной                                                              |           |

|                                                                                                                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| компьютерной томографии в идентификации многососудистого поражения коронарных артерий.....                                                                            | 52  |
| 3.1.1. Коронарная гемодинамика у больных ишемической болезнью сердца в сравнении с пациентами без кардиальной патологии .....                                         | 53  |
| 3.1.2. Коронарная гемодинамика у пациентов с многососудистым и одно-, двухсосудистым поражением сосудов сердца .....                                                  | 67  |
| Клинический случай 1 .....                                                                                                                                            | 77  |
| 3.2. Диагностические возможности динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий ..... | 82  |
| Клинический случай 2 .....                                                                                                                                            | 98  |
| Заключение .....                                                                                                                                                      | 103 |
| Выводы .....                                                                                                                                                          | 109 |
| Практические рекомендации .....                                                                                                                                       | 110 |
| Список сокращений .....                                                                                                                                               | 111 |
| Список литературы .....                                                                                                                                               | 114 |
| Приложение 1 .....                                                                                                                                                    | 136 |

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать в печальной статистике смертности и стойкой утраты трудоспособности населения развитых стран мира [1, 78]. В Российской Федерации ишемическая болезнь сердца (ИБС) уверенно занимает лидирующую позицию в структуре кардиологической смертности (47%). По оценкам ВОЗ в 2012 году ИБС явилась причиной смерти примерно 7,4 млн человек. В связи с вышесказанным, становится понятным, что совершенствование диагностики коронарной ишемии является важным фактором повышения эффективности вторичной профилактики данной патологии [107].

Перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ) является известным неинвазивным методом диагностики и прогностической оценки результатов лечения ИБС, благодаря высоким значениям его чувствительности и специфичности в оценке коронарной недостаточности (90–91% и 75–84%, соответственно) [2, 32, 146]. Вместе с тем, проблема сцинтиграфической диагностики ишемии миокарда содержит в себе много нерешенных вопросов. В основном, это связано с полуколичественным принципом интерпретации сцинтиграфических данных, основанном на оценке неравномерности распределения радиофармпрепарата в миокарде левого желудочка [15]. Достаточно вспомнить о тех диагностических сложностях, которые возникают при радионуклидном обследовании пациентов с многососудистым гемодинамически значимым поражением коронарных артерий. Такая патология может приводить к равномерному снижению перфузии в бассейнах всех коронарных артерий, обуславливая получение ложноотрицательного результата ПСМ. Иными словами, равномерное снижение аккумуляции радиофармпрепарата (РФП) при стенозе всех основных коронарных артерий может не сопровождаться формированием локальных дефектов перфузии, имитируя отсутствие коронарной недостаточности.

Одним из способов решения указанной проблемы является оценка количественных показателей венозного кровообращения, которая до недавнего времени была исключительной прерогативой позитронно-эмиссионной томографии [95, 121, 124]. Появление однофотонных эмиссионных компьютерных томографов (ОФЭКТ) с детекторами на основе кадмий-цинк-теллура позволяет преодолеть технические ограничения стандартного сцинтиграфического исследования, что открывает новые возможности для радионуклидного определения резерва миокардиального кровотока.

Другим источником неоднозначной интерпретации результатов ПСМ может явиться наличие у больных ИБС пограничных стенозов коронарных артерий (КА) (40–70%). Так, основными показаниями к реваскуляризации у таких пациентов является, согласно рекомендациям европейского общества кардиологов [32] (а) наличие подтвержденной ишемии миокарда или (б) сниженное значение фракционного коронарного резерва (ФКР).

При этом, согласно данным ряда многоцентровых рандомизированных исследований (DEFER, FAME), показатель ФКР признан «золотым» стандартом оценки гемодинамической значимости стенозов эпикардиальных коронарных артерий [85, 119]. В то же время, работ по сопоставлению результатов динамической ОФЭКТ с ФКР в группе пациентов с пограничными стенозами КА до настоящего времени не проводилось.

Таким образом, разработка методов оценки количественных параметров динамической ОФЭКТ является актуальным направлением современной ядерной кардиологии. Метод динамической ОФЭКТ может стать полноценной альтернативой существующим способам диагностики коронарной недостаточности, позволяя повысить эффективность определения показаний к реваскуляризации миокарда и оценке результатов лечения миокардиальной ишемии.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время, в мировой литературе имеются статьи, посвященные

оценке миокардиального кровотока при помощи перфузионной сцинтиграфии миокарда. В обзорной статье А. Суосола и соавторов [42], посвященной неинвазивным способам определения коронарного резерва, обсуждается и положительно оценивается концепция количественного вычисления миокардиального кровотока по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi. Авторы пришли к заключению о том, что данный способ может с успехом конкурировать с другими методами оценки миокардиального кровотока (МК), несмотря на некоторое занижение его количественных показателей при высокой скорости коронарного кровотока.

В статье Yoshinori I. et al. [74] также показана хорошая корреляция значений резерва миокардиального кровотока, полученных с помощью ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi и данных ПЭТ с  $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ . При этом для сцинтиграфического подхода характерным оказалось занижение результатов измерений ( $r=0,845$ ,  $p < 0,001$ ). Японскими авторами в статье, посвященной особенностям аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi в миокарде, было показано, что при увеличении скорости миокардиального кровотока в 2,5–3 раза от исходного, кривая накопления РФП выходит на плато и плохо коррелирует со значением РМК [149]. Это происходит вследствие нелинейного характера аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi в сердечной мышце. Недостатком данной методики является регистрация сцинтиграмм в планарном режиме, что сопровождается снижением точности оценки регионального РМК по причине проекционных наложений [128].

В последнее время в литературе появился ряд работ, посвященных использованию однофотонных эмиссионных томографов с кадмий-цинк-теллуровыми детекторами в кардиологии. Сильные позиции в данном вопросе занимают группы исследователей под руководством Simona Ben-Haim, Denis Agostini, Philipp Kaufmann, а также Terrence Ruddy [46, 70, 97, 126]. Данными коллективами проведены единичные клинические исследования, в основном направленные на валидизацию метода

динамической ОФЭКТ и сравнение ее с другими модальностями. В частности, с результатами позитронной эмиссионной томографии и показателем фракционного коронарного резерва.

В целом, анализ приведенных выше литературных источников говорит о значительном интересе ученых различных стран к этой проблеме. Однако результаты представленных работ сводятся к валидации метода количественного анализа сцинтиграфических изображений, полученных с помощью динамической ОФЭКТ и его сопоставлению с данными других методик. Отсутствуют исследования, посвященные оценке количественных показателей у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. Не определена информативность динамической ОФЭКТ в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий.

### **Цель**

Разработать методические основы количественной оценки результатов динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии для диагностики коронарной недостаточности при ишемической болезни сердца.

### **Задачи**

1. С помощью оригинального метода динамической ОФЭКТ охарактеризовать состояние коронарного кровообращения и резерва миокардиального кровотока у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца различной тяжести.
2. Предложить новые критерии сцинтиграфической диагностики коронарной недостаточности у больных с многососудистым поражением венечных артерий.
3. Сопоставить информативность оценки функциональной значимости стенозов коронарных артерий методами перфузионной сцинтиграфии миокарда и динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

### **Научная новизна**

- Предложены новые методические подходы к проведению динамической ОФЭКТ и впервые определены количественные сцинтиграфические критерии многососудистого поражения коронарных артерий.
- Показана высокая информативность динамической ОФЭКТ в диагностике коронарной недостаточности при распространенном атеросклеротическом стенозировании коронарных артерий.
- Получены оригинальные данные о взаимосвязи показателей стресс-индуцированного коронарного кровообращения, абсолютного и относительного резерва венечного кровообращения и величины фракционного резерва кровотока у пациентов с коронарной недостаточностью и пограничными стенозами КА.
- Установлена высокая диагностическая точность динамической ОФЭКТ с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ в оценке гемодинамической значимости стенозирующего атеросклероза коронарных артерий.

### **Научно-практическая значимость**

Полученные результаты дополняют и расширяют существующие представления о возможностях использования радионуклидного метода в оценке коронарной недостаточности у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца и многососудистым поражением венечных сосудов.

Показано, что динамическая ОФЭКТ является адекватным и информативным методом оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий.

Предложенные подходы к сцинтиграфической оценке выраженности миокардиальной ишемии могут быть использованы для определения показаний к проведению реваскуляризации.

### **Методология и методы исследования**

Объект исследования: коронарное кровообращение и перфузия миокарда у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца с

различной тяжестью и распространенностью поражения коронарных артерий.

Предмет исследования: состояние коронарного кровообращения и перфузия миокарда у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца в зависимости от тяжести и распространенности поражения коронарных артерий. Оценка информативности количественных показателей, определяемых при помощи динамической ОФЭКТ, в идентификации ишемических изменений при многососудистом поражении венечного русла. Выявление взаимосвязи результатов динамической ОФЭКТ и показателя фракционного коронарного резерва. Определение диагностической точности количественных сцинтиграфических показателей в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография является более информативным методом идентификации многососудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий по сравнению с полуколичественным анализом результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда.
2. Величина стресс-индуцированного коронарного кровотока, а также значения абсолютного и относительного миокардиального резерва, рассчитанные по результатам динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца, ассоциированы с показателем фракционного коронарного резерва и превосходят по информативности полуколичественную оценку ПСМ.

#### **Внедрение результатов работы в практику**

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра и могут быть использованы в других отделениях и клинических центрах, занимающихся проблемами диагностики и лечения ишемической болезни сердца. Получен патент на

изобретение «Способ неинвазивной оценки резерва миокардиального кровотока» (Патент №2578179 от 10.03.2015 г.).

### **Личный вклад автора**

Аналитический обзор литературы, дизайн исследования, постановка цели и задач диссертационной работы; обработка, анализ и интерпретация полученных данных, апробация результатов исследования; подготовка научных публикаций и докладов на научных конференциях по материалам диссертационной работы – методический подход к их выполнению разработаны и выполнены лично автором.

### **Апробация материалов диссертации и публикации**

Основные положения диссертации представлены на:

- Конференции «Невский радиологический форум – 2015», г. Санкт-Петербург, апрель 2015 г.
- VI-ом съезде кардиологов Сибирского федерального округа, г. Томск, июнь 2015 г.
- Конгрессе «Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine», г. Гамбург, Германия, октябрь 2015 г.
- IV-ом международном конгрессе и школе для врачей «Кардиоторакальная радиология», г. Санкт-Петербург, февраль 2016 г.
- VII-ой Научно–практической конференции «Информационно – измерительная техника и технологии» с международным участием, г. Томск, май 2016 г.
- Конгрессе European Society of Cardiology, г. Рим, Италия, август 2016 г.
- Конференции «International Conference on Integrated Medical Imaging in Cardiovascular Diseases», г. Вена, Австрия, октябрь 2016 г.
- Конгрессе «Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine», г. Барселона, Испания, октябрь 2016 г.
- Конференции «Невский радиологический форум – 2017», г. Санкт-Петербург, май 2017 г.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 6 статей в отечественных журналах из списка ВАК; 1 патент (Патент №2578179 от 10.03.2015 г.); 9 тезисов в материалах международных конференций, 4 тезиса всероссийских конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (аналитический обзор литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, указателя литературы и приложения. Указатель литературы включает 160 источников, из них 30 отечественных и 130 иностранных. Работа содержит 24 таблицы и 14 рисунков.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Ишемическая болезнь сердца является одной из ведущих причин смертности и стойкой потери трудоспособности населения как в развивающихся, так и развитых странах мира [77].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, сформулированного еще в 1965 году, ишемическая болезнь сердца – это хроническое заболевание, характеризующиеся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий (КА) сердца [139]. Иными словами, основным патогенетическим звеном ишемической болезни сердца следует считать коронарную недостаточность.

### **1.1 Современные представления об этиологии и патогенезе коронарной недостаточности**

Понятие коронарной недостаточности (КН) обозначает сниженную возможность обеспечения притока крови по коронарным артериям к миокарду, не соответствующую его потребностям в кислороде и питательных веществах. Такое состояние возникает вследствие значительного уменьшения или полного прекращения коронарного кровотока по различным причинам [12, 23, 30]:

- атеросклеротическое поражение коронарных артерий;
- спазм неизмененных или малоизмененных КА;
- нарушение микроциркуляции в миокарде;
- повышение активности свертывающей системы крови и т. д.

Коронарная недостаточность является патогенетической основой ишемической болезни сердца [12, 23, 30]. Однако КН наблюдается и при других заболеваниях связанных с поражением коронарных артерий – коронариите при васкулите и миокардите, стеноз устьев коронарных артерий при аортите или аортальных пороках сердца и др.

Кровоснабжение сердечной мышцы обеспечивается сложной сосудистой сетью, которую условно можно разделить на крупные эпикардиальные коронарные артерии (магистральные) и субэндокардиальные (микроциркуляторное звено) [26]. Считается, что основной функцией магистральных артерий является доставка и распределение крови внутри сердца как органа, а субэндокардиальные артерии, в свою очередь, проходя через все слои миокарда непосредственно до внутренней оболочки сердечной стенки, формируют обширную сосудистую сеть, где и происходит энергетически обмен [26].

## **1.2 Понятия миокардиального кровотока и миокардиального резерва**

Известно, что кровоснабжение миокарда происходит в фазу диастолы желудочков [17]. В коронарные артерии поступает около 5% минутного объема крови, что в состоянии покоя для сердца массой 300 грамм составляет около 250 мл / мин, т. е. в среднем, по различным данным, от 0,3 мл / мин / г [26] до 0,8 мл / мин / г [17, 49, 69]. Во время физической нагрузки для поддержания адекватного кровоснабжения сердечной мышцы происходит увеличение общего диаметра коронарного русла, преимущественно на микрососудистом уровне (диаметр сосудов менее 300 мкм). При этом коронарный кровоток может возрасти в 4–5 раз [17, 49, 69], т.е. до 5–6 мл / мин / г [26].

Значения миокардиального кровотока в условиях покоя и при гиперемии достаточно переменны [108]. Так, в значительной когорте экспериментальных исследований, включающих разнообразные виды животных, была показана различная реакция коронарного кровотока в зависимости от типа функциональной нагрузочной пробы [44, 45, 47, 49, 50, 58, 59, 72, 118, 131, 133, 138, 148,]. Было показано, что значения коронарного кровотока в условиях покоя у мелких животных (крыс), значительно превышают таковые у крупных млекопитающих. При этом увеличение

кровотока во время тредмил-теста у грызунов происходит намного слабее, по сравнению с более крупными животными. Использование же плавания в качестве физического стресс-теста, как правило, не приводит к возникновению гемодинамического ответа у животных [49, 50]. В ряде исследований было показано, что на значение коронарного/миокардиального кровотока на фоне функциональной нагрузки и в условиях покоя могут оказывать влияние многие факторы [49]:

Факторы, влияющие на коронарный/миокардиальный кровоток в условиях покоя:

- Потребность сердца в кислороде (ЧСС и АД).
- Пол.
- Прием лекарственных средств.
- Эндотелиальная дисфункция.
- Наличие фиброзных изменений миокарда.

Факторы, влияющие на коронарный/миокардиальный кровоток на фоне нагрузочной пробы:

- Субмаксимальная коронарная дилатация.
- Перфузионное давление.
- Стресс-индуцирующий агент.
- Анатомическое ремоделирование микроциркуляторного русла.
- Повышенный тонус микрососудов.
- Повышенная внесосудистая резистентность.
- Эндотелиальная дисфункция.
- Наличие фиброзных изменений.
- Денервация сердца.

Величина миокардиального кровотока в условиях покоя обусловлена не только потребностью миокарда в кислороде, но и состоянием эндотелия коронарных артерий или наличием участков кардиосклероза. При этом миокардиальный кровоток в условиях покоя у женщин имеет более высокие значения [49]. Кроме того, известно, что прием лекарственных средств, к

примеру – прием бета-блокаторов, может влиять на показатели коронарного кровотока [147].

На фоне нагрузочной пробы показатель коронарного кровотока зависит не только от состояния сосудов на уровне микро- и макроциркуляции, а также от стресс-индуцирующего агента [49]. Было обнаружено, что миокардиальный кровоток достигает более высоких значений при введении пациентам стандартной дозы аденозина (140 мкг / кг в минуту), по сравнению с инъекцией дипиридамола в дозе 0,56 мг / кг за 4 мин [69]. Необходимо отметить, что применение метилксантинов и их производных за несколько часов до исследования с использованием аденозина или добутамина в качестве стресс-агента может приводить к субмаксимальной вазодилатации и неправильной интерпретации результатов теста [147].

Первоначально идея о коронарном резерве была выдвинута Gould et al., в 1974 году [49]. Этот показатель представляет собой отношение кровотока через крупные эпикардиальные коронарные артерии и микроциркуляторное русло на фоне нагрузочной пробы к кровотоку в условиях покоя и отражает резерв миокардиального/коронарного кровотока (РМК, РКК) [49]. Авторами в экспериментах на животных было показано, что степень сужения коронарной артерии до 85% не всегда однозначно отражает тяжесть нарушений кровоснабжения миокарда. При этом серия стенозов является аддитивной и суммарный уровень снижения кровотока не определяется наиболее тяжелым поражением [49].

Резерв коронарного/миокардиального кровотока следует рассматривать в качестве относительной, а не абсолютной величины, значение которой зависит от следующих основных параметров [49]:

- коронарный кровоток в условиях покоя;
- перфузионное давление в артериолах;
- внесосудистое коронарное сопротивление;
- площадь поперечного сечения артериол на единицу объема миокарда.

Любое увеличение величины коронарного кровотока в условиях покоя

приводит к снижению возможного коронарного резерва (например, у пациентов с артериальной гипертензией) [49, 103] (рисунок 1).



Рисунок 1. Взаимосвязь коронарного кровотока с коронарным АД в ЛЖ [103]. При постоянном уровне потребности миокарда в кислороде коронарный кровоток остается неизменным при широком спектре коронарного перфузионного давления (сплошная линия), в пределах максимальной дилатации и констрикции резистивных сосудов (пунктирные линии). При наличии максимальной дилатации резистивного сосуда коронарный кровоток и коронарное АД пропорциональны (пунктирная линия слева). Красная и голубая точки показывают в нормальных условиях базальный и максимальный уровень коронарного кровотока, соответственно.  $P_{ra}$  — давление в правом предсердии,  $P_f=0$  — давление при нулевом кровотоке

Перфузионное давление, которое определяет кровоток для любого данного уровня сосудистого сопротивления, и есть давление в артериолах. Во время максимальной коронарной дилатации наклон кривой «давление / кровоток» очень крутой; следовательно, повышение коронарного резерва с увеличением давления является довольно существенным. В физиологических условиях коронарное перфузионное давление, которое определяет кровоток в миокарде, соотносится с давлением в аорте [49, 103].

Внесосудистые компрессионные силы снижают коронарный резерв в основном в субэндокардиальных слоях, в особенности во время тахикардии и при повышенном диастолическом давлении в желудочке (рисунок 2) [71].

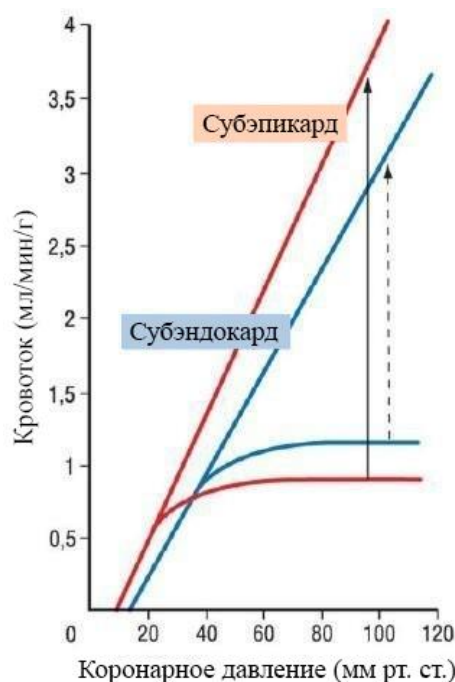


Рисунок 2. Коронарный резерв в субэндокардиальных и субэпикардиальных слоях. В физиологических условиях коронарный резерв меньше в субэндокардиальных слоях, где кровоток в покое больше в результате высокого потребления кислорода и кривая «давление/кровоток» ниже в результате сильного внесосудистого сжатия. Такая разница между субэпикардиальными и субэндокардиальными слоями постепенно увеличивается при тахикардии и подъеме диастолического давления [71]

Общая площадь поперечного сечения резистивных сосудов на единицу массы миокарда оказывает влияние на прохождение тока крови по коронарным сосудам. Чем больше площадь поперечного сечения сосудов, тем большим будет увеличение тока на единицу повышения давления. При использовании физического или фармацевтического стресс-тестов пропускная способность сосудов на единицу массы миокарда может снижаться в связи с уменьшением общего количества артериол и преартериол или просвета отдельных коронарных артерий.

Таким образом, уменьшение резерва миокардиального кровотока может быть результатом сужения эпикардиальных венечных артерий или отражением дисфункции микроциркуляторного коронарного русла [49].

Поскольку образование анастомозов и развитие коллатералей компенсирует гемодинамический дефицит, то даже коронарные стенозы высоких степеней могут долгое время не сопровождаться клинической симптоматикой [40, 135].

Рабкин И. Х. и соавторы, а также Бусленко Н. С. и соавторы отмечают, что риск диагностической ошибки в оценке степени коронарной недостаточности на основании клинических симптомов болезни относительно невелик при субтотальных или тотальных стенозах коронарных артерий, но возрастает при менее выраженных стенозах (50–70% сужения просвета) [5, 24, 28].

В целом ряде исследований было показано, что развитие коронарной недостаточности напрямую зависит от степени снижения резерва миокардиального кровотока [2, 11, 18, 137, 142].

### **1.3 Современные методы определения показателей миокардиального кровотока и коронарного резерва**

Исторически первым методом оценки коронарного/миокардиального кровотока является сцинтиграфия сердца с макроагрегатами альбумина человеческой сыворотки крови (АЧС), мечеными  $^{131}\text{I}$  ( $^{131}\text{I}$ -МАО). В обзорной статье Neumann et al. [48] приведена достаточно полная справка об использовании макроагрегатов в кардиологии. Валидизация метода проводилась путем сопоставления результатов радиоизотопного исследования с данными прямого измерения кровотока при помощи электромагнитного трансдюсера в экспериментах на животных. В данном исследовании была показана тесная корреляционная взаимосвязь распределения микросфер и скорости кровотока. Более поздние исследования [63, 106, 127] обеспечивают дополнительную оценку методов и демонстрируют ее надежность при использовании в соответствии с рекомендациями Хеймана и др. [48]. Данная методика заключается во внутрижелудочковом введении радиофармацевтического препарата  $^{131}\text{I}$  – МАО вызывающего временную эмболизацию капиллярного русла коронарных артерий. В клиническом исследовании Ashburn W. L. et al. [109], посвященном радионуклидной визуализации сердца, была доказана безопасность сцинтиграфии с макроагрегатами АЧС. В отечественной

литературе работ по оценке коронарного кровотока с помощью подобной методики представлено крайне мало. В данном направлении активно работал коллектив авторов под руководством Эвентова А. З. [27]. Этой группой ученых была показана принципиальная возможность использования  $^{99m}\text{Tc}$ -меченных микросфер альбумина человеческой сыворотки для оценки показателей кровотока в сердце.

До появления позитронно-эмиссионной томографии с  $^{15}\text{O}$  метод временной эмболизации коронарного русла микросферами альбумина человеческой сыворотки оставался «золотым стандартом» оценки миокардиального/коронарного кровотока.

В настоящее время, существует большое количество исследований, посвященных оценке миокардиального кровотока и резерва с использованием различных модальностей лучевой и функциональной диагностики, что говорит об актуальности данного направления развития медицинской науки.

### **1.3.1 Ультразвуковые методы**

Первоначально большое внимание в данном направлении уделялось методу чреспищеводной эхокардиографии, позволяющему визуализировать малые по размерам движущиеся структуры, такие как коронарные артерии [153, 160]. Однако оказалось, что возможности чреспищеводной ЭхоКГ ограничены оценкой кровотока в проксимальных отделах магистральных сосудов сердца. Определение показателей коронарного кровотока и коронарного резерва на всем протяжении крупных эпикардиальных артерий с помощью данного метода оказалось затруднительным [4, 61, 159]. В связи с этим, особую роль сегодня отводят методам трансторакальной эхокардиографии (ТТЭхоКГ). Данный метод позволяет оценивать КР, сравнивая соотношение скоростей кровотока на пике нагрузки и в состоянии покоя [3, 151, 152]. В работе Y. Ueno et al. [111] была показана тесная взаимосвязь показателя коронарного резерва, определенного с помощью

внутрисосудистого ультразвукового исследования, с аналогичным параметром, полученным посредством трансторакальной ультразвуковой доплерографии. Первоначально определение КР в ПНА использовали в качестве самостоятельного диагностического стресс-теста, который количественно отражал динамику потоковых характеристик в эпикардиальном сегменте артерии и оказался близким по представляемой информации к перфузионным методикам [3]. В настоящее время доказано, что оценку КР следует рассматривать не как альтернативу стресс-ЭхоКГ, а как дополнительный нагрузочный тест для объективизации и расширения диагностической информации, получаемой при анализе движения стенок ЛЖ [3]. В последние 5 лет усовершенствование ультразвуковых систем и датчиков позволило адекватно оценивать КР при ТТЭхоКГ не только в передней нисходящей артерии, но и в правой коронарной артерии, а в 50% случаев – и в огибающей [155]. В последние годы для усиления отраженного ультразвукового сигнала и оценки миокардиального кровотока была предложена методика контрастной эхокардиографии [57, 89, 136]. Доказано, что применение эхоконтрастных препаратов для исследования перфузии миокарда повышает чувствительность стресс-ЭхоКГ в выявлении скрытой ишемии миокарда [57, 89, 136]. Использование контрастного препарата для ультразвуковой оценки может позволить оценить и сравнить коронарный резерв в бассейне трех артерий с выявлением не только абсолютных значений показателей, но и относительной разницы, а также провести анализ эпикардиально/эндокардиального градиента перфузии. В исследовании Dawson D. et al. [105] было показано, что контрастная ЭхоКГ миокарда может использоваться для идентификации дефектов перфузии и повышает диагностические возможности ультразвукового метода в оценке значимости стенозов коронарных артерий [105]. Сравнительный анализ показателей коронарного кровотока и резерва, определенных с помощью ультразвуковой контрастной доплерографии и ВСУЗИ, был проведен в работе Kaul S. et al. [115]. Авторами была показана сильная линейная корреляционная

взаимосвязь между значениями показателя коронарного резерва, полученного этими двумя методами ( $r=0,76$ ;  $p<0,001$ ). Также, в данной работе продемонстрированы достоверные различия резерва миокардиального кровотока, определенного с помощью эхоконтрастного УЗ-исследования, в зависимости от степени стеноза коронарной артерии ( $<50\%$  –  $2,2\pm0,40$ ;  $50-75\%$  –  $1,6\pm0,65$ ;  $>75\%$  –  $0,55\pm0,19$ ;  $p=0,005$ ).

Однако основными недостатками УЗ-метода остаются его операторозависимость, плохая визуализация коронарных артерий, особенно у пациентов с большим индексом массы тела, а также невозможность разграничения вклада стенозирующего поражения коронарного русла и микрососудистой составляющей в снижение уровня КР [3].

### 1.3.2 Инвазивная коронарная ангиография

Показатель фракционного резерва кровотока (ФКР) определяют во время проведения инвазивной коронарной ангиографии с помощью специального датчика. Этот показатель основан на прямом измерении давления проксимальнее и дистальнее места сужения на фоне максимальной вазодилатации и вычисляется по формуле (1) [38]:

$$\text{ФКР} = \frac{\text{Давление дистальнее места сужения}(Pd)}{\text{Давление проксимальнее места сужения}(Pa)}. \quad (1)$$

Взаимосвязь давления в коронарных артериях со значениями кровотока была показана в работе Maseri A. [103]. На сегодняшний день, данный метод признан «золотым стандартом» в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий [32, 85, 119]. При этом снижение значения ФКР до 0,8 и ниже говорит о критическом влиянии выявленного сужения на кровоснабжение миокарда левого желудочка [32]. Данный показатель был введен в клиническую практику Nico H. J. Pijls и B. De Bruyne [104, 154], в работах которых с помощью модели стеноза коронарной артерии была наглядно показана взаимосвязь давления, скорости кровотока и

функциональной значимости стенозов коронарных артерий [104, 154]. При этом пограничным значением фракционного резерва, ниже которого стеноз коронарной артерии являлся значимым, считалась величина 0,75. В крупном многоцентровом исследовании FAME – Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation [41], было показано прогностическое значение ФКР в оценке развития неблагоприятных сердечных событий через год после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В указанное исследование были включены пациенты с многососудистым поражением коронарных артерий и наличием показаний для проведения реваскуляризации. Все обследуемые до операции были рандомизированы на две подгруппы: решения о проведении реваскуляризации пациентам первой подгруппы выстраивались только на основании данных инвазивной коронарной ангиографии; во второй группе дополнительно проводили оценку значимости выявленных стенозов коронарных артерий с помощью определения фракционного коронарного резерва. В работе было показано, что принятие решения о реваскуляризации на основании значения фракционного коронарного резерва, обеспечивает достоверное снижение показателей смертности, нефатального инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации через год после проведенного ЧКВ [41]. Интересные результаты были получены при анализе взаимосвязи между ангиографической и функциональной тяжестью стенозов коронарных артерий. Пациенты были подразделены на подгруппы по степени стенотического поражения КА: 1) стенозы 50–70%; 2) 71–90%; 3) 91–99%. Примечательным было то, что во всех подгруппах, даже с субтотальным сужением просвета коронарной артерии, присутствовали гемодинамически незначимые стенозы, не требующие реваскуляризации. Однако в первой группе (со средней степенью стенозирования) 35% сужений требовали проведения процедуры восстановления кровотока. Авторы данной работы пришли к выводу о недооценке функциональной значимости стенозов КА при использовании коронарной ангиографии [41].

В ретроспективном исследовании группы китайских ученых под руководством Ро. Ну [83], были продемонстрированы сходные результаты. Авторами было показано снижение основных неблагоприятных сердечных событий в группе при выборе тактики лечения с учетом значений ФКР. При этом отмечена экономическая эффективность измерения данного показателя [83].

Все вышесказанное позволяет прийти к очевидному заключению о том, что современная тактика ведения пациентов с ишемической болезнью сердца должна основываться на данных ангиографии в сочетании с оценкой функциональной значимости стенозов коронарных артерий.

Несмотря на все преимущества оценки фракционного коронарного резерва, данная методика не лишена ограничений. Наиболее существенным из них является то, что с помощью этого показателя можно определить состояние только эпикардальных коронарных артерий. Оценка артерий малого калибра ограничена диаметром самого проводника с датчиком давления. Нельзя не отметить и значительную стоимость одноразовых проводников для измерения ФКР, которая затрудняет широкое использование метода в клинической практике. Кроме того, данный подход не позволяет оценить коронарный резерв, как интегральный индекс для нескольких КА.

### **1.3.3 Рентгеноконтрастная КТ-коронарография**

В настоящее время особый интерес для оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий представляет метод определения фракционного коронарного резерва на основе данных КТ-коронарографии без использования вазодилататоров – КТ-ФКР [65]. Для расчета данного показателя строятся индивидуальная математическая модель анатомии коронарного русла пациента, а также функциональная модель движения крови по сосудам сердца. При этом максимально возможная вазодилатация рассчитывается исходя из параметров анатомии коронарных артерий с

использованием средств математического моделирования [113]. В 2014 году были подведены итоги крупного многоцентрового исследования NXT, посвященного оценке диагностической эффективности неинвазивного определения ФКР по данным КТ-коронароангиографии и данных инвазивной ангиографической методики [65]. В данной работе обсуждалась клиническая значимость определения КТ-ФКР у пациентов с ишемической болезнью сердца. Оказалось, этот показатель обеспечивает высокую диагностическую точность в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий: чувствительность и специфичность составили 86% и 79%, соответственно, площадь под ROC-кривой равнялась 0,90 ( $p=0,0008$ ). В качестве референтного метода выступал «золотой стандарт» – инвазивный метод определения ФКР.

Целью другого международного многоцентрового исследования «DEFACTO» [112] была оценка диагностической точности КТ-ФКР в определении гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий средней степени (от 30% до 69%), по сравнению с инвазивным методом оценки фракционного коронарного резерва. В данной работе получены высокие диагностические характеристики этого показателя в верификации ишемии при стенотическом поражении средней степени, хотя они были ниже, чем в исследовании NXT – чувствительность и специфичность составили 71% и 74%, соответственно. Примечательно, что высокая чувствительность и отрицательная прогностическая ценность указывают на способность КТ-ФКР эффективно исключать промежуточные поражения КА, вызывающие ишемию.

Особенностью методики явилась необходимость отправки данных КТ-коронарографии в специализированные центры с наличием суперкомпьютера и соответствующего программного обеспечения. Это обстоятельство накладывает серьезные ограничения распространению КТ-ФКР в клинической практике. Также необходимо отметить, что для построения трехмерной модели предъявляются исключительные требования к качеству

изображений, полученных при КТ-коронарографии.

#### **1.3.4 Позитронно-эмиссионная томография**

В многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях доказана возможность количественной оценки миокардиального кровотока по данным ПЭТ с  $^{15}\text{O}$ -водой,  $^{13}\text{N}$ -аммонием и  $^{82}\text{r}$ -рубидием при различных значениях скоростей коронарного кровотока [7, 9, 10, 20, 21, 36, 43, 51, 54, 96, 98, 100, 123]. Общепризнанным «золотым стандартом» неинвазивной оценки резерва миокардиального (коронарного) кровотока является позитронно-эмиссионная томография с  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ . Это единственный радиофармпрепарат, фракция экстракции которого имеет прямую линейную зависимость от величины коронарного кровотока, что дает возможность определения данного показателя в абсолютных величинах для каждого отдельного региона миокарда [100].

В обзорной статье P. A. Kaufmann et al. [98] детально проанализированы возможности ПЭТ в диагностике ишемической болезни сердца.

В исследовании Sami A. Kajander, Esa Joutsiniemi et al. [51] проведено сравнение абсолютных значений кровотока в коронарных артериях и стандартных «относительных» изображений миокарда по сравнению с показателем фракционного коронарного резерва, определенным во время инвазивной коронарной ангиографии у пациентов со средней предтестовой вероятностью ишемической болезни сердца. Оказалось, что количественная оценка перфузии миокарда лучше согласуется со значениями ФКР в сравнении с данными визуального анализа. Также в этой работе было показано, что при интерпретации стандартных ПЭТ-изображений многососудистое поражение корректно идентифицировано только в 37% случаев.

В работе Tio et al. [54] была оценена прогностическая значимость показателя резерва миокардиального/коронарного кровотока рассчитанного по данным ПЭТ с  $^{13}\text{N}$ . Оказалось, что у больных ИБС с низким значением

РМК риск развития неблагоприятных сердечных событий был в 4,11 раз выше, по сравнению с пациентами, у которых показатель резерва был сохранён. При этом данный показатель явился независимым и более чувствительным предиктором развития кардиальных событий в сравнении с фракцией выброса у пациентов этой группы.

В исследовании группы авторов под руководством Naya M. [123] было продемонстрировано высокое отрицательное прогностическое значение (97%) показателя резерва миокардиального кровотока, определенного с помощью ПЭТ с  $^{82}\text{Rb}$ . Проведенный ROC-анализ показал, что глобальное значение  $\text{РМК} \leq 1,93$  позволяет идентифицировать стенозы коронарной артерии высокой степени с чувствительностью и специфичностью 89% и 36%, соответственно. При этом значение чувствительности визуальной ПЭТ-оценки перфузии миокарда оказалось меньшим и составило 75%; специфичность – 51%. Авторами был сделан вывод о том, что количественный анализ миокардиального кровотока позволяет повысить информативность визуальной и полуколичественной оценки результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда или ПЭТ, а также позволяет более точно стратифицировать риск и определять прогноз неблагоприятных сердечных событий у пациентов с ИБС [123].

В России проблемами определения коронарного/миокардиального кровотока при помощи позитронной эмиссионной компьютерной томографии занимаются несколько научных коллективов.

Интересные результаты были продемонстрированы в работах Рыжковой Д. В., посвященных оценке коронарного кровотока и миокардиального резерва с помощью позитронной эмиссионной томографии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Автором было показано достоверное снижение значений коронарного резерва и кровотока на фоне нагрузочного стресс-теста у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, по сравнению с пациентами без патологии со стороны сердечно-сосудистой системы:  $140,4 \pm 35,1$  мл / мин / 100 г против

219,86±69,2 мл / мин / 100 г ( $p<0,05$ ) и 1,94±0,62 против 2,95±0,41, соответственно ( $p<0,05$ ) [9]. Также было выявлено, что при проведении ПЭТ с  $^{13}\text{N}$  у пациентов с гипертрофией левого желудочка отсутствие увеличения в ответ на холодовую пробу является признаком эндотелиальной дисфункции коронарных артерий [20]. В исследовании, посвященном проблемам диагностики коронарного синдрома Х (КСХ) авторами были показаны преимущества метода ПЭТ с  $^{82}\text{Rb}$  в идентификации эндотелиальной дисфункции и доказана необходимость проведения данной диагностической процедуры у пациентов с подозрением на КСХ [10]. В этой же работе была представлена математическая модель для диагностики кардиального синдрома Х на основании данных динамической ПЭТ [10].

В работах И. В. Шуруповой также делается вывод о необходимости проведения динамической ПЭТ для оценки показателей коронарного кровотока и резерва у пациентов с различной патологией сердечно-сосудистой системы [7]. В обзорной статье, посвященной возможностям совмещенной стресс-ПЭТ/КТ миокарда с контрастным усилением КА при обследовании пациентов с ИБС, автором была наглядно продемонстрирована целесообразность гибридного подхода в диагностике ишемической болезни сердца [7]. В одном из вошедших в данный обзор исследований чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ исследования при отборе пациентов на реваскуляризацию составили 90% и 98%, соответственно [96]. Также автором был проведен ряд исследований по оценке КК и МР с помощью ПЭТ с  $^{13}\text{N}$ -аммонием. Выявлено, что миокардиальный резерв был достоверно ниже в группе пациентов со стенотическим поражением КА  $\geq 75\%$  и составил 1,89 (1,53; 2,26), по сравнению с группой сравнения (степень стенозирования  $<75\%$ ) – 2,83 (2,33; 3,39) [21,43].

Существенным ограничением широкого применения позитронной эмиссионной компьютерной томографии для оценки коронарного кровотока и миокардиального резерва является его сложность с технической стороны. Для получения радиофармацевтического препарата для ПЭТ-исследований

требуется дорогостоящее оборудование, наличие высококвалифицированного технического персонала и особые меры защиты. Это обусловлено технологией получения РФП – *in situ*. При этом себестоимость исследования значительно возрастает по сравнению с ОФЭКТ. Свою лепту также вносит и достаточно малый период полураспада радиофармпрепарата –  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ , который составляет всего 2 мин. Эти недостатки не позволили методу широко распространиться в практической медицине.

### 1.3.5 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Работы по определению показателей миокардиального/коронарного кровотока и резерва с использованием технологии ОФЭКТ были и остаются актуальным направлением современной лучевой диагностики. Это обусловлено широким распространением данных методов и наличием большого количества гамма-камер. Так, количество диагностических исследований в Европе с использованием ОФЭКТ в несколько раз превышает таковые с применением ПЭТ-технологии. Доля позитронной эмиссионной томографии от общего числа радионуклидных исследований составляет всего 6-7% [122]. Кроме того, большинство радиофармацевтических препаратов для сцинтиграфических видов исследования являются генераторными и, как следствие, более доступными, по сравнению с ПЭТ-индикаторами, большинство которых требует циклотронного производства *ex tempore*.

В дальнейшем были предприняты попытки оценки резерва миокардиального/коронарного кровотока по данным ОФЭКТ с  $^{201}\text{Tl}$ -хлоридом и трейсерами, меченными  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  [56]. Использование в качестве радиофармацевтического препарата  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тебораксима, а также одно- или двухкомпарментная математические модели расчёта, показали хорошую корреляцию с применением макроагрегатов альбумина человеческой сыворотки. Однако в настоящее время  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тебораксим практически не используется, а большинство существующих ОФЭКТ-систем (ангеровского

типа) имеют плохое временное и пространственное разрешение.

Существует методика определения миокардиального/коронарного кровотока, основанная на получении динамических планарных сцинтиграфических изображений прохождения первого пассажа болюса РФП по камерам сердца, с дальнейшей записью статической томографической сцинтиграммы и вычислением индекса накопления (*retention index*). В последующем, на основании данного индекса и учета активности в легочной артерии вычисляют значение миокардиального резерва [37]. Этот метод был апробирован в нескольких небольших клинических исследованиях, в которых была показана хорошая корреляция МР, определенного с помощью ОФЭКТ, и показателем фракционного резерва кровотока ( $r=0.85$ ,  $p<0.001$ ) [37, 88]. В статье Yoshinori I. et al. [74], также показана хорошая корреляция значений резерва миокардиального кровотока, полученных с помощью ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi и данных ПЭТ с  $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ . При этом характерным для сцинтиграфического подхода оказалось занижение результатов измерений ( $r=0.845$ ,  $p<0.001$ ) [74].

В обзорной статье A. Cuocolo et al. [73], посвященной неинвазивным способам определения коронарного резерва, также обсуждается и положительно оценивается концепция количественного вычисления миокардиального кровотока по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi (MIBI). Авторами сделано заключение о том, что данный способ может успешно конкурировать с другими методами оценки миокардиального кровотока, несмотря на некоторое занижение количественных показателей МК при высокой скорости коронарного кровотока [73]. Японскими авторами J. Taki, S. Fujino et al. [149] в статье, посвященной особенностям аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi в миокарде, было показано, что при увеличении скорости миокардиального кровотока в 2,5–3 раза от исходного, кривая динамики накопления радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi выходит на плато и плохо коррелирует со значением регионального коронарного кровотока [149]. Это происходит

вследствие нелинейного характера экстракции для  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi. В работе группы авторов под руководством Bailing Hsu [143] была показана хорошая корреляция глобальных и региональных показателей коронарного резерва, определенных при помощи классических двухдетекторных гамма-камер с быстрым вращением гентри и динамическим режимом томографической записи с  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi и позитронно-эмиссионной томографией с  $^{13}\text{N}$ -аммонием. Проведенное данной научной группой исследование продемонстрировало небольшое смещение в меньшую сторону показателей глобального и регионального резерва миокардиальной перфузии, определенного с использованием ОФЭКТ, по сравнению с ПЭТ. Кроме того, была доказана высокая меж- и внутриоператорская воспроизводимость значений миокардиального кровотока и коронарного резерва, определённых данным методом [42, 143, 149].

Существенным недостатком классического ОФЭКТ-исследования является невозможность выполнения динамического сбора данных в томографическом режиме. Кроме того, временное и пространственное разрешение ОФЭКТ, а также нелинейный характер зависимости кардиотропного радиофармпрепарата определяют ограничения данного метода, по сравнению с ПЭТ.

Относительно недавно появились новые специализированные кардиологические гамма-камеры с детекторами на основе кадмий-цинк-теллура, которые обладают существенно большей чувствительностью, разрешающей способностью, а также энергетическим разрешением [80]. Поле зрения детекторов гамма-камер нового типа сфокусировано на области сердца, что в сочетании с новыми алгоритмами реконструкции изображений позволило выполнять динамические томографические исследования, как в эксперименте, так и клинике [128].

Научной группой под руководством T. D. Ruddy et al. [70], было проведено экспериментальное исследование по определению количественных значений миокардиального/коронарного кровотока и

резерва по данным динамической ОФЭКТ. В качестве «золотого стандарта» был принят сцинтиграфический метод с использованием микросфер альбумина человеческой сыворотки. В данной работе проводили сравнительную оценку трех радиофармпрепаратов  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi. Авторы выявили хорошую корреляцию данных как по показателям миокардиального кровотока, так и коронарного резерва (0,81; 0,7; 0,56 и 0,82; 0,38; 0,8, соответственно для  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi) [70].

Сильные позиции по изучению миокардиального кровотока и коронарного резерва имеет группа исследователей из Института ядерной медицины университетского колледжа Лондона под руководством Simona Ben-Haim [46, 126]. Этим коллективом авторов проведено крупное исследование по оценке принципиальной возможности определения миокардиального кровотока и коронарного резерва методом динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Основой для этого исследования послужил тот факт, что классическая перфузионная сцинтиграфия миокарда может недооценивать степень нарушения миокардиального кровотока, особенно у пациентов с многососудистым атеросклерозом коронарных артерий, а также у пациентов с сахарным диабетом и другими формами микроангиопатий. По результатам работы авторы установили возможность оценки миокардиального кровотока и коронарного резерва методом динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии на гамма-камерах с детекторами на основе кадмий-цинк-теллура, а также отметили высокую воспроизводимость результатов. Было показано, что значения резерва миокардиального кровотока статистически значимо меньше в группе пациентов с ангиографически значимыми стенозами коронарных артерий. Кроме того, значения резерва миокардиального кровотока достоверно уменьшаются по мере возрастания степени стенозирования коронарных артерий. В то же время, авторы акцентируют внимание на необходимости дальнейшей

клинической валидации данного метода [46, 126]. Вопросами изучения миокардиального кровотока и коронарного резерва занимается научная группа Denis Agostini из отдела ядерной медицины университетской клиники г. Кан во Франции. В последние несколько лет они публикуют совместные работы с группой Simona Ben-Haim. Данным коллективом доказана высокая чувствительность и специфичность динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с использованием гамма-камер, оснащенных кадмий-цинк-теллуровыми детекторами, в диагностике коронарной недостаточности [46]. Еще одним коллективом, который занимается данными вопросами, является научная группа под руководством Филиппа Кауфманна из отдела визуализации патологии сердца университетской клиники Цюриха в Швейцарии. Эти авторы установили, что у пациентов с ИБС нет достоверной разницы между уровнем миокардиального кровотока в состоянии функционального покоя по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI и позитронной эмиссионной компьютерной томографией с  $^{13}\text{N}$ -аммонием. Однако при исследовании на пике аденозинового стресс-теста значения миокардиального кровотока по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии были значимо ниже, по сравнению с таковыми при позитронной эмиссионной томографии. Участниками данной группы были также сопоставлены показатели миокардиального кровотока и коронарного резерва со значениями двойного произведения [35, 39, 66].

В то же время, в области ОФЭКТ-оценки коронарного кровотока и миокардиального резерва существует ряд нерешенных проблем. Не существует стандартизованного протокола проведения динамической ОФЭКТ, не проведено сравнения показателя резерва миокардиального кровотока, определенного сцинтиграфическим методом с фракционным резервом кровотока. Нет данных о диагностическом значении динамической ОФЭКТ в идентификации многососудистого поражения коронарных артерий.

Исходя из вышесказанного, разработка методов оценки резерва миокардиального кровотока при помощи динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с высокочувствительными кадмий-цинк-теллуrowыми детекторами может стать более доступной альтернативой существующим методам, позволяя повысить эффективность определения показаний к реваскуляризации миокарда и оценке результатов лечения коронарной недостаточности. Определение функциональной значимости атеросклеротического сужения коронарной артерии путем определения резерва миокардиального кровотока может послужить обоснованием выбора метода лечения коронарной недостаточности.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Клиническая характеристика больных и дизайн исследования

В исследование были включены взрослые пациенты мужского и женского пола с диагнозом ишемической болезни сердца, находившиеся на обследовании и лечении в НИИ кардиологии Томского НИМЦ (*директор – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАН С.В. Попов*) в период с 2015 по 2018 гг. Отбор тематических пациентов проводился по мере поступления больных в отделения института: отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца (*руководитель – заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д-р мед. наук, профессор Карпов Ростислав Сергеевич*); отделение реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (*руководитель – д-р мед. наук, профессор Репин Алексей Николаевич*); отделение сердечной недостаточности (*руководитель – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор Тепляков Александр Трофимович*); отделение неотложной кардиологии (*руководитель – д-р мед. наук Рябов Вячеслав Валерьевич*); отделение сердечно-сосудистой хирургии (*руководитель – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор Шипулин Владимир Митрофанович*); отделение артериальных гипертензий (*руководитель – д-р мед. наук, профессор Мордовин Виктор Федорович*); отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (*руководитель – академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАН Попов Сергей Валентинович*).

Всем пациентам проводили комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, включавшее в себя выявление жалоб, сбор анамнеза, общий осмотр, определение общепринятых лабораторных показателей (*клинико-диагностическая лаборатория НИИ кардиологии, руководитель – канд. мед. наук Т. Е. Суслова*), регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование ЭКГ,

коронароангиографию (отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, заведующий отделением – канд. мед. наук А. Е. Баев). Диагноз основного заболевания устанавливали на основании общепринятых клинико-диагностических критериев в соответствии с национальными рекомендациями Всероссийского общества кардиологов [16]. Оценку тяжести СН проводили с использованием критериев Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (NYHA), оценку степени тяжести стенокардии – по критериям Канадского общества кардиологов (CCS).

В соответствии с национальными рекомендациями по лечению стабильной стенокардии [16] всем больным до и после хирургического или интервенционного лечения проводили медикаментозную терапию препаратами из групп нитратов, сердечных гликозидов, диуретиков, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторов.

Все методы исследования были согласованы с этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 134 от 11 июня 2015 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие на включение в исследование.

В соответствии с рабочей гипотезой, все пациенты были подразделены на две группы.

В первую группу вошли 25 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (19 мужчин и 6 женщин) и наличием многососудистого поражения коронарного русла по данным инвазивной коронарной ангиографии. У данных больных были выявлены стенозы более 70% в бассейнах двух и более коронарных артерий. При этом, ангиографически значимым также считали стеноз ствола левой коронарной артерии > 50%. Критериями включения пациентов в данную группу были: 1) информированное согласие на участие в исследовании; 2) возраст  $\geq 18$  и  $< 80$  лет; 3) функциональный класс ХСН I-III (по NYHA); Дизайн исследования показан на рисунке 3.

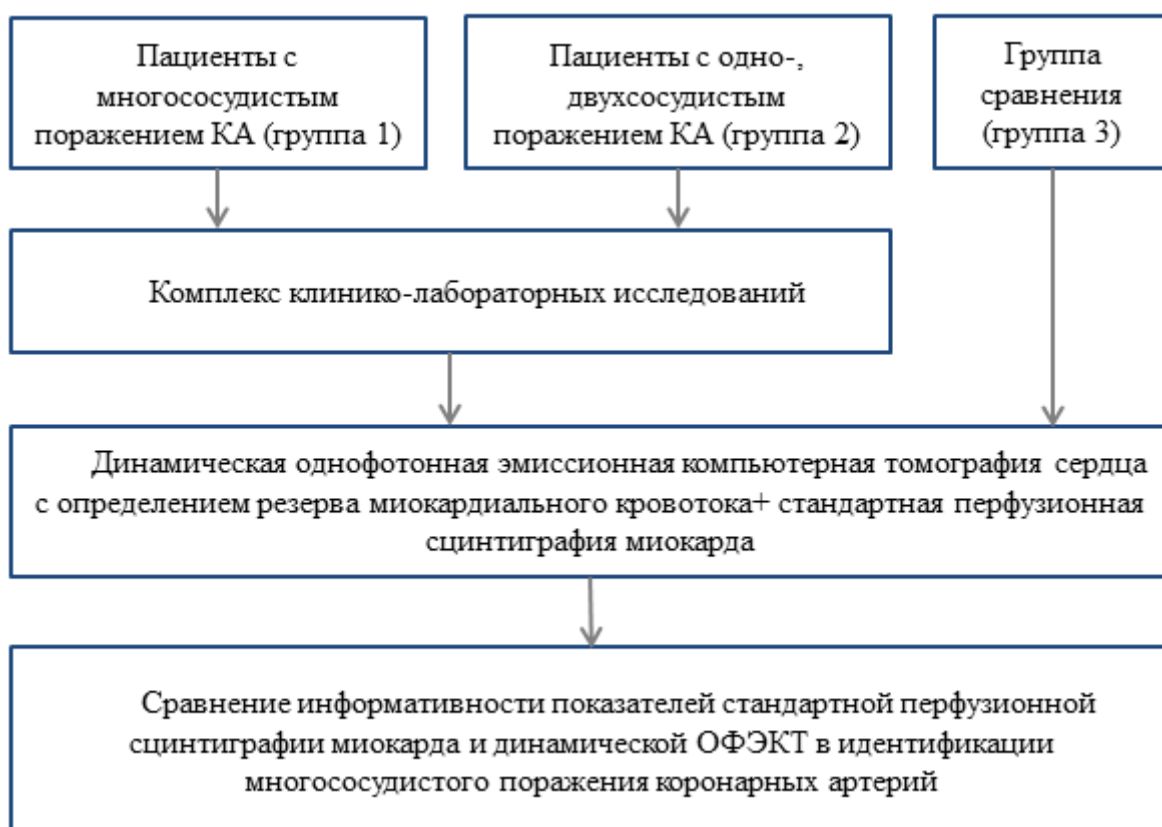


Рисунок 3. Дизайн проведения исследования в группах пациентов с ИБС и группе сравнения

Общая клиническая характеристика первой и второй групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика первой и второй групп

| Клинические признаки           | Пациенты с многососудистым поражением КА (n=25) | Пациенты с одно-, двухсосудистым поражением КА (n=31) |
|--------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                | %/abc                                           | %/abc                                                 |
| Типичная стенокардия           | 80% / 20                                        | 52% / 16                                              |
| Атипичная стенокардия          | 20% / 5                                         | 48% / 15                                              |
| Сердечная недостаточность      |                                                 |                                                       |
| NYHA 1                         | 9% / 2                                          | 29% / 9                                               |
| NYHA 2                         | 40% / 10                                        | 52% / 16                                              |
| NYHA 3                         | 51% / 13                                        | 19% / 6                                               |
| Гиперхолестеринемия, %, из них | 31% / 11                                        | 56% / 18                                              |
| – целевой уровень достигнут    | 46% / 5                                         | 33% / 6                                               |
| – целевой уровень не достигнут | 54% / 6                                         | 67% / 12                                              |
| Артериальная гипертензия       | 91% / 23                                        | 87% / 27                                              |
| Сахарный диабет                | 37% / 9                                         | 32% / 10                                              |
| Курение                        |                                                 |                                                       |
| – в настоящее время            | 57% / 14                                        | 35% / 11                                              |
| – в прошлом                    | 31% / 8                                         | 29% / 9                                               |
| Любой каротидный атеросклероз  | 83% / 29                                        | 65% / 20                                              |

| Клинические признаки                    | Пациенты с<br>многососудистым<br>поражением КА (n=25) | Пациенты с одно-,<br>двухсосудистым<br>поражением КА (n=31) |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                         | %/абс                                                 | %/абс                                                       |
| Любой периферический атеросклероз       | 89% / 22                                              | 74% / 23                                                    |
| Инфаркт миокарда (Q-, не Q) в анамнезе  | 63% / 16                                              | 32% / 10                                                    |
| НРС (экстрасистолия, другое)            | 23% / 6                                               | 19% / 6                                                     |
| Клинические параметры, М±δ              |                                                       |                                                             |
| Возраст, лет                            | 61,6±6,6                                              | 61,6±6,6                                                    |
| Рост, см                                | 170,6±7,2                                             | 168,6±9,9                                                   |
| Вес, кг                                 | 87,4±14,4                                             | 83,5±13,6                                                   |
| ИМТ                                     | 30,1±4,8                                              | 29,4±4,5                                                    |
| САД                                     | 146,8±23,7                                            | 142,8±22,6                                                  |
| ДАД                                     | 88,8±13,7                                             | 82,6±8,4                                                    |
| ЧСС                                     | 66,6±12,8                                             | 65,6±12,4                                                   |
| Общий холестерин                        | 5,17±1,39                                             | 4,66±0,99                                                   |
| ХС-ЛПНП                                 | 3,12±2,00                                             | 2,56±1,06                                                   |
| глюкоза                                 | 6,95±2,95                                             | 6,62±2,09                                                   |
| Индекс нарушения локальной сократимости | 1,24±0,31                                             | 1,11±0,12                                                   |
| ФВ ЛЖ                                   | 64,2±6,4                                              | 1,13±0,19                                                   |
| – доля лиц с ФВ >50%                    | 74% / 18                                              | 90 / 28                                                     |
| – доля лиц с ФВ 40-50%                  | 20% / 5                                               | 10 / 3                                                      |
| – доля лиц с ФВ 30-40%                  | 6% / 2                                                | 0 / 0                                                       |
| КСО                                     | 55,5±31,9                                             | 39,7±15,7                                                   |
| КДО                                     | 126,1±38,6                                            | 100,8±26,5                                                  |
| Гипертрофия ЛЖ                          |                                                       |                                                             |
| незначительная гипертрофия              | 49% / 12                                              | 6% / 2                                                      |
| умеренная ГЛЖ                           | 6% / 2                                                | 3% / 1                                                      |
| Диастолическая дисфункция ЛЖ            | 68% / 17                                              | 42% / 13                                                    |
| Терапия:                                |                                                       |                                                             |
| Бета-блокаторы                          | 100% / 25                                             | 65% / 20                                                    |
| Антагонисты кальция                     | 34% / 8                                               | 22% / 7                                                     |
| Нитраты                                 | 14% / 4                                               | 26% / 8                                                     |
| Ингибиторы АПФ                          | 74% / 18                                              | 48% / 15                                                    |
| Антагонисты АТ-рецепторов               | 34% / 2                                               | 26% / 8                                                     |
| аспирин                                 | 100% / 25                                             | 77% / 24                                                    |
| Другие антитромбоцитарные препараты     | 74% / 18                                              | 61% / 19                                                    |
| Статины                                 | 89% / 22                                              | 80% / 25                                                    |
| Прочие                                  | 11% / 3                                               | 54% / 17                                                    |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХС-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КСО – конечно систолический объем; КДО – конечно диастолический объем; абс. – абсолютное значение.

Вторую группу составили пациенты с подозрением на ИБС и больные с установленным диагнозом ИБС (n=31, 13 женщин, 18 мужчин), имеющие одно- и двухсосудистое поражение коронарных артерий по данным инвазивной КАГ. Критериями включения больных в исследование были: 1) информированное согласие на участие в исследовании; 2) возраст  $\geq 18$  и  $< 80$  лет; 3) типичная или атипичная стенокардия; 4) синусовый ритм.

Критериями исключения для первой и второй групп служили: 1) острый инфаркт миокарда или инсульт давностью менее 1 месяца; 2) реваскуляризация миокарда в анамнезе; 3) острый коронарный синдром или реваскуляризация в интервале между ОФЭКТ и КАГ; 5) нестабильная гемодинамика; 6) сердечная недостаточность  $> \text{III}$  ФК по NYHA; фракция выброса ЛЖ  $< 40\%$ ; 7) клапанные поражения сердца со степенью стеноза или недостаточности  $> \text{I}$ ; 8) воспалительные заболевания сердца; 9) кардиомиопатии; 10) ФП; 11) атриовентрикулярная блокада  $> \text{I}$  ст., 12) жизнеугрожающие НРС; 13) тяжелых форм легочной патологии, приводящих к дыхательной недостаточности (бронхиальная астма, тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких); 14) ИМТ  $> 40 \text{ кг/м}^2$ ; 15) несердечные заболевания в фазе декомпенсации; 16) аллергия на йод, гиперчувствительность к фармакологическим стресс-агентам (аденозинтрифосфат); 17) почечная недостаточность  $> \text{II}$  ст.; 18) несоблюдение хотя бы одного из критериев включения.

В группу сравнения были включены 10 пациентов (8 мужчин, 2 женщины), у которых при последующем обследовании предварительный диагноз ишемической болезни сердца не был подтвержден (средний возраст составил  $29 \pm 7,5$  лет) без отягощенного анамнеза со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринологической систем.

В дальнейшем из второй группы была выделена дополнительная когорта пациентов с ИБС, которым была проведена с интервалом 1–7 дней после ОФЭКТ инвазивная коронарная ангиография с целью оценки функциональной значимости найденных сужений КА с помощью

определения показателя фракционного коронарного резерва. В эту подгруппу были включены 23 больных (12 женщин, 11 мужчин). Данные по клиническому статусу больных представлены в таблице 2.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациенты с одно-, двухсосудистым поражением КА и показанием к определению ФКР

| Клинические признаки                  | Пациенты с одно-, двухсосудистым поражением КА и показанием к определению ФКР (n = 23) |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | %/абс.                                                                                 |
| Типичная стенокардия                  | 34% / 8                                                                                |
| Атипичная стенокардия                 | 66% / 15                                                                               |
| Сердечная недостаточность             |                                                                                        |
| NYHA 1                                | 40% / 9                                                                                |
| NYHA 2                                | 56% / 13                                                                               |
| NYHA 3                                | 4% / 1                                                                                 |
| NYHA 4                                | 0% / 0                                                                                 |
| Гиперхолестеринемия, %, из них        | 76% / 17                                                                               |
| – целевой уровень достигнут           | 70% / 12                                                                               |
| – целевой уровень не достигнут        | 30% / 5                                                                                |
| Артериальная гипертензия              | 85% / 19                                                                               |
| Сахарный диабет                       | 25% / 6                                                                                |
| Курение                               |                                                                                        |
| – в настоящее время                   | 36% / 8                                                                                |
| – в прошлом                           | 27% / 6                                                                                |
| Любой каротидный атеросклероз         | 76% / 17                                                                               |
| Любой периферический атеросклероз     | 67% / 15                                                                               |
| Инфаркт миокарда(Q-, не Q) в анамнезе | 82% / 19                                                                               |
| НРС (экстрасистолия, другое)          | 17% / 4                                                                                |
| Клинические параметры, М±δ            |                                                                                        |
| Возраст, лет                          | 61,2±6,8                                                                               |
| Рост, см                              | 169,6±10,3                                                                             |
| Вес, кг                               | 81,7±14,1                                                                              |
| ИМТ                                   | 28,5±4,4                                                                               |
| САД                                   | 144±24,8                                                                               |
| ДАД                                   | 84,7±9,3                                                                               |
| ЧСС                                   | 67,8±12,0                                                                              |
| Общий холестерин                      | 4,61±0,94                                                                              |
| ХС-ЛПНП                               | 2,95±0,61                                                                              |
| глюкоза                               | 6,76±2,49                                                                              |
| WMSI                                  | 1,13±0,19                                                                              |
| ФВ ЛЖ                                 | 64,2±6,4                                                                               |
| доля лиц с ФВ >50%                    | 96% / 22                                                                               |
| доля лиц с ФВ 40-50%                  | 4% / 1                                                                                 |
| КСО                                   | 97,4±24,8                                                                              |
| КДО                                   | 37,8±13,3                                                                              |
| Гипертрофия ЛЖ                        |                                                                                        |
| незначительная гипертрофия            | 9% / 2                                                                                 |
| умеренная ГЛЖ                         | 4% / 1                                                                                 |
| Диастолическая дисфункция ЛЖ          | 69% / 16                                                                               |
| Терапия, n (%)                        |                                                                                        |
| Бета-блокаторы                        | 73% / 17                                                                               |
| Антагонисты кальция                   | 24% / 6                                                                                |

| Клинические признаки                | Пациенты с одно-, двухсосудистым поражением КА и показанием к определению ФКР (n = 23) |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Нитраты                             | 18% / 4                                                                                |
| Ингибиторы АПФ                      | 59% / 13                                                                               |
| Антагонисты АТ-рецепторов           | 29% / 7                                                                                |
| аспирин                             | 100% / 23                                                                              |
| Другие антитромбоцитарные препараты | 70% / 16                                                                               |
| Статины                             | 100% / 23                                                                              |
| Прочие                              | 18% / 4                                                                                |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХС-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КСО – конечно систолический объем; КДО – конечно диастолический объем; абс. – абсолютное значение.

Дизайн проведения исследования для данной группы исследования представлен на рисунке 4

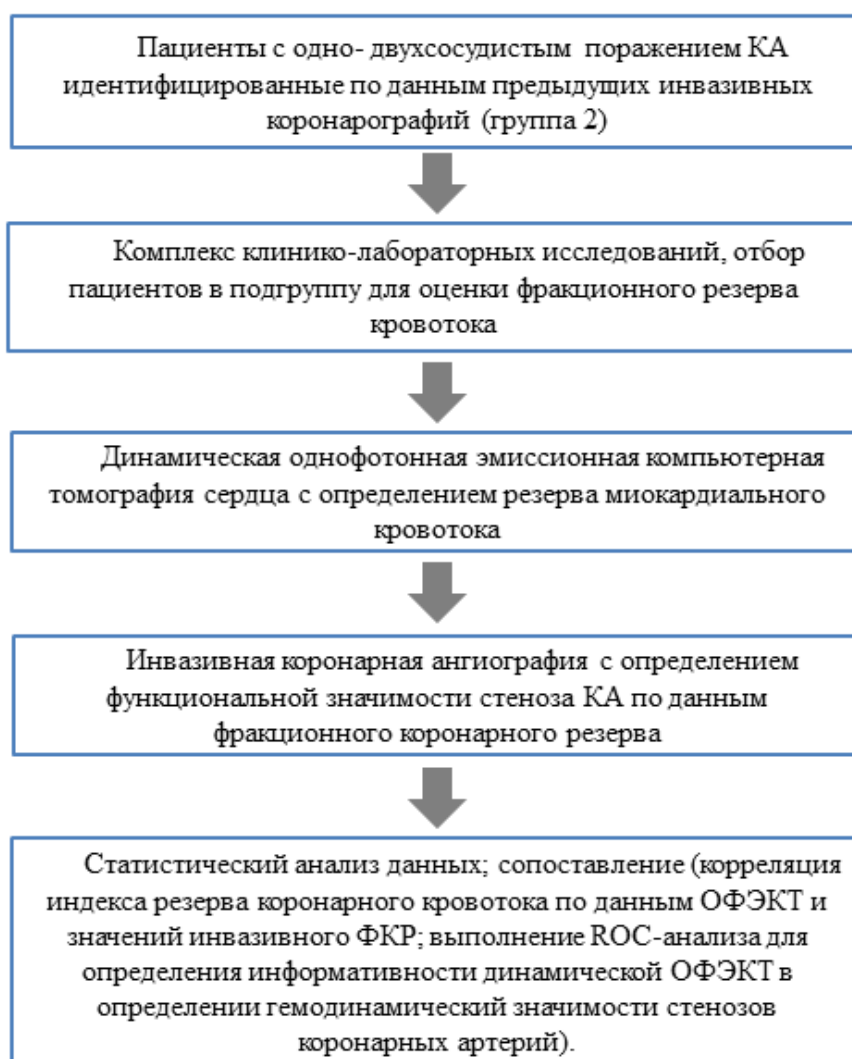


Рисунок 4. Дизайн исследования второй группы (пациенты с одно-, двухсосудистым поражением коронарных артерий)

## **Методы исследования**

### **Электрокардиография**

Электрокардиографию в 12 стандартных отведениях проводили в состоянии покоя. В каждом отведении регистрировали не менее 4 сердечных циклов. Скорость записи составляла 25 мм/сек. При анализе электрокардиограммы оценивали: регулярность сердечных сокращений; подсчет числа сердечных сокращений; наличие и последовательность следования зубца Р по отношению к комплексу QRS; форма и ширина желудочковых комплексов QRS. [29]

### **Инвазивная коронарная ангиография и определение фракционного коронарного резерва**

Для оценки степени атеросклеротического поражения коронарного русла, всем пациентами с ИБС по стандартной методике [87], была выполнена инвазивная коронароангиография с использованием установки Axiom Artis Interventional Lab фирмы Siemens (отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, руководитель отделения – канд. мед. наук А. Е. Баев)

Показатель фракционного резерва кровотока определяли во время проведения инвазивной коронарной ангиографии. На фоне фармакологически индуцированной вазодилатации измеряли давление проксимальнее участка стеноза ( $P_{пр}$ , чаще всего в аорте) и дистальнее него ( $P_{дист}$ , на фоне максимальной гиперемии). Далее рассчитывали следующее отношение:

$$ФКР = P_{дист} / P_{пр} , (2)$$

где:

ФКР – фракционный коронарный резерв;

$P_{дист}$  – величина давления дистальнее места сужения;

$P_{пр}$  – величина давления проксимальнее места сужения.

В норме должное значение ФКР варьирует от 0,8 до 1. Стеноз считали гемодинамически значимым при величине  $\text{ФКР} \leq 0,8$ [32].

Для измерения ФКР использовали консоль ILUMIEN (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA), и внутрисосудистые проводники (0,014") с датчиками для измерения интракоронарного давления Pressure WireAeris (St. Jude Medical). В устье коронарной артерии устанавливали диагностический или направляющий катетер без боковых отверстий. Использовали катетеры размером 6 F. Гепарин вводили по стандартной схеме под контролем активированного времени свертывания (АВС), которое поддерживали на уровне, превышающем 260 с. Для измерения ФКР абсолютно необходимо было достичь максимальной дилатации как эпикардиальных артерий, так и сосудов микроциркуляторного русла. С этой целью интракоронарно вводили нитроглицерин в дозе 250 мкг. После введения нитроглицерина и гепарина датчик давления присоединяли к коннектору консоли, обнуляли и лишь после этого вводили в организм пациента. Датчик располагали непосредственно у выхода из направляющего катетера, после чего проводили нормализацию давления в аорте (с кончика диагностического или направляющего катетера) и на внутрисосудистом датчике, то есть  $\text{Pd/Pa}=1$ . Далее датчик давления заводили не менее, чем на 2 см дистальнее целевого стеноза. Максимальную гиперемию вызывали путем интракоронарного введения АТФ в дозе 140 мкг/кг/мин. Одновременно с началом инфузии включали запись кривых давления. Значение ФКР отображалось на экране монитора в реальном времени. Пик гиперемии наступал примерно через 60-90 секунд, после чего введение вазодилататора прекращали, а запись продолжали еще в течение 60 секунд. Ни у одного пациента не было зафиксировано побочных эффектов на введение стресс-агента.

### **Радионуклидные методы исследования**

Все сцинтиграфические исследования проводили в лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии (*заведующий*

в.н.с., д-р мед.наук, К.В. Завадовский). Все пациенты после письменного информирования о цели и возможных рисках исследования дали согласие на его проведение.

Все сцинтиграфические исследования выполнены на гамма-камере Discovery NM/CT 570с, оснащенной CZT-детекторами (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Изображения записывали с выбором низкоэнергетического мультипинхол-коллиматора – 19 проекций в матрицу 32×32 пикселя (размер пикселя 4 мм). Центр энергетического окна был установлен на фотопик  $^{99m}\text{Tc}$  – 140 кЭв; энергетическое окно было симметричным, его ширина составила 20%. В качестве радиофармацевтического препарата использовали  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ (Технетрил, ООО «Диамед», Россия).

#### *Подготовка к исследованию*

Пациентам было рекомендовано отказаться от приема бета-блокаторов, антагонистов кальция и нитратов за 24 часа до выполнения исследования. Кроме того, пациентов просили воздержаться от приема производных метилксантина (аминофиллин, кофеин и др.) за 12 часов до фармакологического стресс-теста. Исследования были выполнены в утренние часы натощак.

Непосредственно перед началом исследования в кубитальную вену обследуемого устанавливали периферический катетер.

#### *Фармакологический стресс-тест*

Всем пациентам была выполнена фармакологическая проба с аденозинтрифосфатом (АТФ), вводимым внутривенно в дозе 160 мг/кг/мин в течение 4 минут. Внутривенную инъекцию РФП выполняли в конце 2-й минуты инфузии фармацевтического стресс-агента [147], после чего продолжали введение АТФ еще 2 минуты. Фармакологический стресс-тест сопровождали мониторингом электрической активности сердца и системного давления. Измерение артериального давления проводили как в конкретных

временных точках: непосредственно до начала инфузии аденозинтрифосфата, через 60, 120 и 210 секунд, а также через одну минуту после окончания введения АТФ. Выполнение фармакологического стресс-теста в наших исследованиях не сопровождалось появлением атриовентрикулярных блокад, депрессий сегмента ST и другими негативными событиями.

### **Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца с определением резерва миокардиального кровотока**

В данном исследовании использовали оригинальный однодневный протокол проведения динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с определением резерва миокардиального кровотока (рисунок 5) [22].

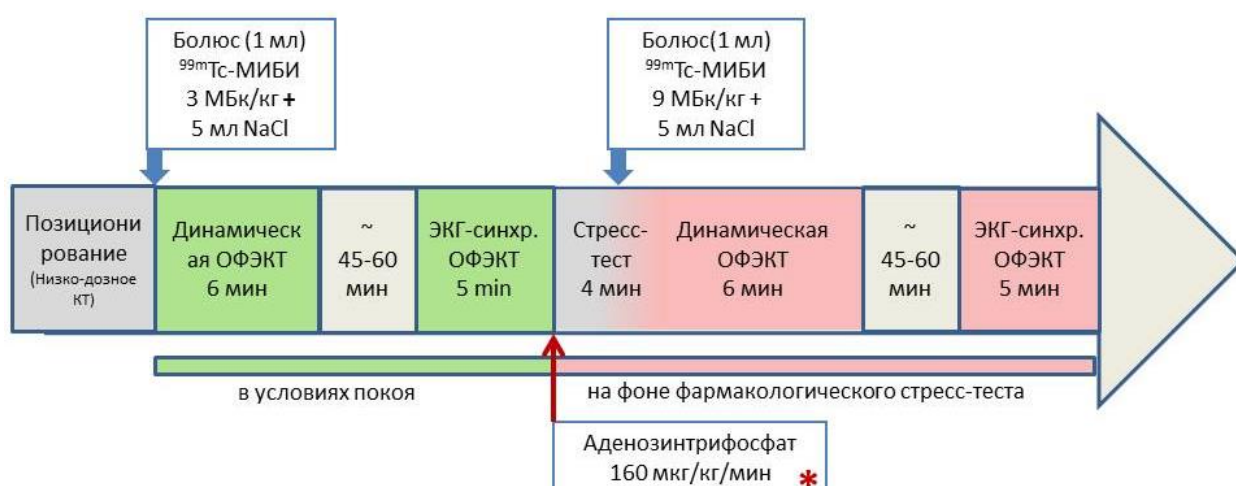


Рисунок 5. Протокол проведения динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

Для точного позиционирования области сердца относительно центра детектора гамма-камеры нами была использована низкодозная компьютерная томография органов грудной клетки. Напряжение на трубке составило 80 кВ, сила тока 20 мА; время ротации трубки 0,8 сек; питч-фактор 0,969:1. Изображения были реконструированы с толщиной среза 5 мм и межсрезовым интервалом 5 мм. Исследование выполняли без задержки дыхания и без ЭКГ-синхронизации. Точка обнуления соответствовала КТ-метке, расположенной

в области яремной вырезки. В дальнейшем определяли расстояние между КТ-меткой и центром левого желудочка. К найденному значению прибавляли константное значение, которое соответствовало расстоянию между точкой обнуления компьютерного томографа и центром поля зрения детектора гамма-камеры. Данная константа была определена эмпирическим путем и для гибридного ОФЭКТ/КТ томографа GE Discovery 570с составила 1200 мм. Далее диагностический стол смещали согласно полученному расчетному значению.

Правую руку пациента располагали на процедурном столике таким образом, чтобы шприц с РФП во время инъекции не попал в поле зрения детектора гамма-камеры.

Сцинтиграфическую оценку миокардиального кровотока и резерва выполняли в два этапа. На первом этапе в состоянии функционального покоя проводили запись прохождения короткого болюса радиофармпрепарата (РФП) по камерам и миокарду ЛЖ. Для этого через внутривенный периферический катетер болюсно вводили  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ объемом 1 мл в дозе 185 МБк. Сбор данных начинали непосредственно в момент введения РФП. Регистрацию динамических томосцинтиграмм проводили в режиме «List Mode», который позволяет ретроспективно реконструировать серии динамических и статических томосцинтиграмм из массива первичных данных [14]. Время сбора данных составило 360 сек, что было достаточным для регистрации прохождения радиоактивного индикатора по камерам сердца и накопления его в миокарде ЛЖ [13, 14].

В дальнейшем, через 45–60 мин проводили запись ЭКГ-синхронизированной перфузионной сцинтиграфии миокарда в условиях покоя. Во время записи пациента располагали в положении лежа на спине с закинутыми за голову руками. Изображения были записаны с использованием низкоэнергетического мультипинхол-коллиматора (Multi-Pinhole collimator) в 19 проекций в матрицу 32×32 пикселя (размер пикселя 4 мм). Центр энергетического окна был установлен на фотопик  $^{99m}\text{Tc}$  – 140

кЭв; ширина энергетического окна была симметричной и равнялась 20%. Время исследования составила 5 минут.

Непосредственно после окончания сбора данных начинался второй этап исследования, на котором выполняют запись прохождения болюса РФП по камерам сердца и миокарду ЛЖ на фоне фармакологического стресс-теста (описан выше). Параметры сбора сцинтиграфических данных соответствуют таковым первого этапа.

Через 45–60 минут после повторного введения радиофармпрепарата проводили запись ЭКГ-синхронизированной перфузионной сцинтиграфии миокарда на фоне фармакологического стресс-теста. Продолжительность исследования составила 5 минут. Общая эффективная лучевая нагрузка – 7,3 мЗв.

#### *КТ-коррекция аттенуации*

Для выполнения коррекции аттенуации всем пациентам была выполнена низкодозная КТ органов грудной клетки. Напряжение на трубке составило 120 кВ, сила тока 20 мА; время ротации трубки 0,8 сек; питч 0,969:1. Изображения были реконструированы с толщиной среза 5 мм и межсрезовым интервалом 5 мм. Исследование выполняли без задержки дыхания и без ЭКГ-синхронизации [93].

### **Обработка сцинтиграфических изображений**

#### *Перфузионная сцинтиграфия миокарда*

Реконструкция изображений. Изображения были реконструированы на специализированной рабочей станции (Xeleris II; GE Healthcare, Haifa, Israel) с использованием алгоритма итеративной реконструкции. При формировании поперечных срезов сердца использовали фильтр Butterworth (частота 0,37; 7-го порядка) [91;117].

Низкодозные КТ-сканы были переданы на рабочую станцию Xeleris II (GE Healthcare, Haifa, Israel) для получения карт коррекции аттенуации. Томосцинтиграфические изображения были реконструированы с коррекцией

аттенуации по данным КТ. Использование коррекции движений не требовалось.

Необработанные планарные изображения были визуально проанализированы в кино-режиме для оценки качества изображения, возможных артефактов движения и аттенуации.

Нативные данные, полученные в ходе исследования миокардиальной перфузии, были обработаны с применением специализированного программного обеспечения Corridor 4DM (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA) и реориентацией левого желудочка по короткой и длинной осям сердца, а также 17-сегментарной полярной карты левого желудочка, нормализованной к пикселю с максимальным накоплением радионуклидного индикатора, который принимали за 100% аккумуляции радиофармпрепарата в миокарде левого желудочка [60, 94, 145].

Полуколичественный расчёт локальных нарушений перфузии ЛЖ представляли в баллах, которые рассчитывали следующим образом: 0 – аккумуляция РФП в миокарде  $\geq 70\%$  от максимального; 1 – незначительно (50–69%) выраженные, 2 – умеренно (30–49%) выраженные, 3 – выраженные (10–29%) и 4 – резко выраженные ( $<10\%$ ) дефекты накопления индикатора. Нарушение перфузии определяли как сумму баллов во всех 17 сегментах.

При этом значение  $<4$  баллов расценивали как норму; 4–8 – как легкое; 9–13 – как умеренное;  $>13$  – как тяжелое нарушение миокардиальной перфузии. Таким образом рассчитывали общее нарушение перфузии на нагрузке (SSS – Summed Stress Score) и в покое (SRS – Summed Rest Score), а также их разницу – (SDS – Summed Difference Score [SDS=SSS-SRS]).

В соответствии с данным подходом, стабильным дефектом перфузии считали наличие SSS и SRS  $\geq 4$  баллов, в сочетании с SDS  $<2$  баллов; стресс-индуцированным дефектом перфузии – наличие SSS  $\geq 4$  баллов, SRS  $<4$  в сочетании с SDS  $\geq 2$  баллов. Комбинированным дефектом считали наличие SSS  $\geq 4$ , SRS  $\geq 4$  в сочетании с SDS  $\geq 2$  баллов [145].

При анализе дефектов перфузии в отдельных сосудистых регионах

использовали такой же принцип, однако пограничное значение SSS и SRS составляло  $\geq 3$  балла, а SDS для стресс-индуцированных дефектов  $\geq 1$  балла.

Кроме того, на основании попиксельного анализа (Pixel-based analysis) полярных карт левого желудочка была определена площадь (Extent) (в процентах от площади полярной карты) дефекта перфузии на нагрузке (Stress Extent) и в покое (Rest Extent), по которым была определена протяжённость интактного (Extent Normal myocardium) миокарда, стабильного (Extent Fixed defect) и преходящего (Extent Reversible defect) дефектов перфузии [94, 145].

Все указанные показатели были рассчитаны как для всего левого желудочка в целом, так и отдельно для бассейна левой передней нисходящей, огибающей и правой коронарных артерий [145].

#### *Определение показателя резерва миокардиального кровотока*

При помощи специализированного программного обеспечения (GE Alcyone) из всего массива данных реформатировали две серии динамических кадров: 40 кадров по 4,5 сек каждый и 4 кадра по 45 сек каждый [22].

Анализ результатов был проведен в специализированном программном обеспечении Corridor 4DM CFR (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA), основанном на математической односоставной модели движения жидкости в тканях.

$$K_1 = MBF * (1 - A * e^{-\frac{B}{MBF}}), (3)$$

где:

$K_1$  – переменная ресорбции (поглощения) РФП;

MBF – значение миокардиального кровотока;

A – эмпирически вычисленная константа, зависящие от фармакодинамики радиофармацевтического индикатора, для  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBIA = 0,874;

B – эмпирически вычисленная константа, зависящие от фармакодинамики радиофармацевтического индикатора, для  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBIB = 0,443.

Оценивали следующие показатели: абсолютные значения миокардиального кровотока на фоне фармакологической пробы и в условиях покоя, а также резерв миокардиального кровотока. Резерв миокардиального кровотока вычисляли как в абсолютных, так и относительных величинах по формулам:

$$\text{РМК} = \frac{\text{КК нагрузка}}{\text{КК покой}}, (4)$$

$$\text{Абсолютный РМК} = \text{КК нагрузка} - \text{КК покой}, (5)$$

где:

РМК – резерв миокардиального кровотока (относительный);

абсолютный РМК – абсолютное значение резерва миокардиального кровотока, (мл/мин/г);

КК нагрузка – величина коронарного кровотока на фоне фармакологического стресс-теста, (мл/мин/г);

КК покой – величина коронарного кровотока в условиях покоя, (мл/мин/г).

Данные показатели оценивали по регионам кровоснабжения коронарных артерий (ПНА, ОА, ПКА).

В данном исследовании мы не использовали двусоставную модель движения жидкости для оценки прохождения болюса радиофармпрепарата в связи со следующими причинами: хотя данная модель и более точно описывает кинетику процессов движения крови по сосудам и миокарду левого желудочка, но приводит к неоправданному увеличению и усложнению математических вычислений что, в свою очередь, выливается в увеличение временных затрат на обработку исследования. Необходимо отметить что группой авторов под руководством Т. D. Ruddy [70] было проведено сравнение одно- и двусоставной моделей и показано, что различие в результатах вычисления показателей миокардиального кровотока и миокардиального резерва нивелируются коэффициентом, равным 0,8 [70].

## Методы статистической обработки

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программ SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) и MedCalc 12.1.14.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). Для определения характера распределения полученных данных использовали критерий нормальности Шапиро-Уилка (распределение считали нормальным при  $p > 0,05$ ). При описании количественных показателей использовали среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD) для нормально распределенных выборок, медиану (Me) и межквартильные интервалы (25-й и 75-й процентиль) для совокупностей, не подчинявшихся закону нормального распределения. Достоверность межгрупповых различий величин оценивали при помощи параметрического критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни. Для оценки различий зависимых совокупностей использовали парный критерий Вилкоксона. Оценку корреляционных связей между парами количественных признаков осуществляли с помощью непараметрического рангового коэффициента Спирмана. Для оценки тесноты и характера взаимосвязей и степени воздействия факторов на результативный признак использовали линейную регрессионную модель. Качество регрессионной модели оценивали по величине квадрата множественного коэффициента корреляции (коэффициента детерминации)  $R^2$ . Для нахождения дифференциальной границы между исследуемыми величинами в независимых выборках и сравнения диагностической эффективности исследуемых в работе методик проводили ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis). Показатель информативности диагностического теста получали путем определения площади под ROC-кривой – Area Under Curve (AUC). Сравнение площадей под ROC-кривыми было выполнено методом DeLong [53]. Коэффициент площади под кривой, находящийся в интервале 0,9–1,0 – рассматривали как показатель наивысшей информативности диагностического метода; 0,8–0,9 – хорошей; 0,7–0,8 – приемлемой; 0,6–0,7 –

слабой; 0,5–0,6 – чрезвычайно слабой. Показатель AUC, равный 0,5, указывал на отсутствие информативности. Оптимальным пороговым значением (the best cut-off value) считали порог решений, при котором количество ложноотрицательных и ложноположительных результатов оказывалось минимальным. Во всех процедурах статистического анализа изменения считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В настоящей главе будут представлены результаты динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с определением показателя резерва миокардиального кровотока у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца.

### **3.1. Диагностическая информативность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в идентификации многососудистого поражения коронарных артерий**

Известно, что при диффузном атеросклеротическом процессе возможно нарушение коронарной гемодинамики во всех магистральных артериях сердца, ответственных за кровоснабжение левого желудочка. В свою очередь, это приводит к равномерному снижению перфузии всех отделов, а также однородному уменьшению накопления радиофармацевтического индикатора в миокарде ЛЖ. Однако в связи с принципиальными особенностями построения сцинтиграфического изображения, при полуколичественном анализе данных радионуклидного исследования сердца, в таких случаях результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда могут быть ложно-отрицательными [116, 145]. В литературе это явление описывают термином «сбалансированная ишемия», при которой равномерное снижение накопления индикатора во всем миокарде левого желудочка не приводит к появлению дефектов перфузии [15, 116]. Одним из путей диагностики данного сцинтиграфического феномена является оценка количественных индексов миокардиальной перфузии – коронарного кровотока и резерва миокардиального кровотока [14, 116].

### **3.1.1. Коронарная гемодинамика у больных ишемической болезнью сердца в сравнении с пациентами без кардиальной патологии**

В данном разделе в сравнительном аспекте будет рассмотрена сцинтиграфическая характеристика больных ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением коронарных артерий и пациентов без кардиальной патологии.

*Анализ данных инвазивной коронарной ангиографии в группе пациентов с различной степенью выраженности атеросклероза коронарных артерий*

Всем пациентам с ишемической болезнью сердца, включенным в исследование, проводилась инвазивная коронарная ангиография (КАГ).

По данным инвазивной КАГ, были оценены все диагностически важные регионы венечного русла: ствол ЛКА, ПНА, ОА, ПКА. Для перечисленных сосудистых регионов было получено значение максимальной степени стенозирования, а также рассчитан интегральный показатель, отражающий протяженность и степень атеросклеротического поражения КА – Segment Stenosis Score. Указанные показатели не подчинялись нормальному закону распределения и были представлены в виде медианы и межквартильного размаха М (Q25;Q75) (Приложение 1).

По результатам коронарной ангиографии все обследуемые были подразделены на две выборки. В первую из них были включены пациенты с ИБС, имеющие стенозы 50–70% в одной или двух коронарных артериях, во вторую –больные ИБС с многососудистым (наличие стенозов >70% в двух и более КА) атеросклеротическим поражением сосудов сердца.

В данном контексте необходимо отметить, что в настоящее время не существует единого общепринятого определения понятия «многососудистого поражения коронарных артерий». В частности, в работе Reeder GS et al. [62] приводится классификация, согласно которой выделяют несколько типов многососудистого поражения КА. Так, тип «А» предполагает стенотическое поражение  $\geq 70\%$  двух и более крупных эпикардиальных сосудов. При этом,

типу «В» соответствует поражение одной артерии  $\geq 70\%$  и других артерий – 50–70%.

В работе Serruys PW at al. [120] критерием многососудистого порождения считается наличие стенозов  $\geq 50\%$  в двух и более крупных эпикардиальных артериях.

В работах Авалиани В.М. [19] и Бокерии Л. А. [8] под многососудистым поражением понимают наличие гемодинамически значимых (более 50% в диаметре) сужений в двух или трех крупных эпикардиальных артериях – передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), правой коронарной артерии, огибающей ветви (ОВ) при правом типе коронарного кровообращения либо ПМЖВ и ОВ – при левом.

В настоящей работе в качестве критерия наличия многососудистого поражения мы использовали значение стенотического сужения КА  $\geq 70$ . Это связано с необходимостью формирования более гомогенной группы пациентов с тяжелым поражением коронарного русла. Кроме того, известно, что не все стенозы 50–70% являются гемодинамически значимыми [82].

При анализе данных инвазивной коронарной ангиографии было выявлено, что в группе пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий большинство обследуемых (68%) имели правый тип коронарного кровообращения. Сбалансированный тип был определен у 20% пациентов, левый – лишь у 12% (таблица 3).

Таблица 3. Тип коронарного кровоснабжения у пациентов с ишемической болезнью сердца

| Тип кровоснабжения         | Группа пациентов с многососудистым поражением КА (n=25) | Группа пациентов с одно- и двухсосудистым поражением КА (n=31) |
|----------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                            | (abc/%)                                                 | (abc/%)                                                        |
| Правый                     | 16/68                                                   | 20/65                                                          |
| Левый                      | 3/12                                                    | 4/13                                                           |
| Смешанный/сбалансированный | 5/20                                                    | 7/23                                                           |

В группе пациентов с одно- и двухсосудистым поражением было сходное соотношение между типами коронарного кровообращения: правый – 65%;

левый – 13%; сбалансированный – 23% (таблица 3).

Стенозы ствола левой коронарной артерии у больных с многососудистым поражением коронарных артерий встречались у 40% обследуемых, тогда как у пациентов с одно- и двухсосудистым поражением КА лишь в 19% случаев. Поражение передней нисходящей артерии сердца наблюдалось у преобладающего числа пациентов с ишемической болезнью сердца, в то время как атеросклеротические изменения огибающей и правой коронарной артерий при многососудистом атеросклерозе венечных сосудов встречались гораздо чаще (таблица 4).

Таблица 4. Ангиографическая характеристика пациентов с ИБС

|                                  | Группа пациентов с многососудистым поражением КА (n=25) |        |        |        | Группа пациентов с одно- и двухсосудистым поражением КА (n=31) |        |         |        |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------|--------|--------|--------|----------------------------------------------------------------|--------|---------|--------|
|                                  | Ствол ЛКА                                               | ПНА    | ОА     | ПКА    | Ствол ЛКА                                                      | ПНА    | ОА      | ПКА    |
| Без атеросклероза                | 15/60%                                                  | 2/8%   | 2/8%   | 0/0%   | 25/81%                                                         | 3/10%  | 17/55 % | 12/38% |
| Необструктивное поражение (<50%) | 1/4%                                                    | 0/0%   | 0/0%   | 0/0%   | 2/6%                                                           | 1/3%   | 2/6%    | 9/29%  |
| Стенозы 50-69%                   | 2/8%                                                    | 0/0%   | 1/4%   | 3/12%  | 3/10%                                                          | 7/23%  | 5/16%   | 0/0%   |
| Стенозы 70-89%                   | 7/28%                                                   | 20/80% | 15/60% | 8/32%  | 1/3%                                                           | 19/61% | 7/23%   | 7/23%  |
| Стенозы ≥90%                     | 0/0%                                                    | 3/12%  | 7/28%  | 14/56% | 0/0%                                                           | 1/3%   | 0/0%    | 3/10%  |

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Данные о максимальном стенозировании коронарного русла, а также значения интегрального индекса атеросклеротического поражения КА представлены в таблице 5. Обращает внимание статистически значимо более выраженный стенотический процесс в группе пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий.

Представленные данные ангиографического исследования наглядно демонстрируют корректно сформированную группу пациентов с выраженным стенозированием трех основных коронарных артерий, в которой высока вероятность ложно-отрицательного результата ПСМ в связи в наличием сбалансированного снижения кровотока во всех регионах миокарда ЛЖ.

Таблица 5. Данные инвазивной коронарной ангиографии

|                                                                       | Ствол ЛКА            | ПНА                 | ОА                  | ПКА                  | Общее               |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| <b>Группа пациентов с многососудистым поражением КА (n=25)</b>        |                      |                     |                     |                      |                     |
| Максимальная степень стеноза (%)                                      | 70,0<br>(55,0;73,75) | 75,0<br>(75,0;75,0) | 75,0<br>(70,0;90,0) | 90,0<br>(75,0;100,0) | —                   |
| Segment Stenosis Score                                                | 4,0<br>(3,25;4,0)    | 8,0<br>(4,0;12,0)   | 8,0 (4,0;10,0)      | 4,0 (4,0;8,0)        | 20,0<br>(16,0;26,0) |
| <b>Группа пациентов с одно- и двухсосудистым поражением КА (n=31)</b> |                      |                     |                     |                      |                     |
| Максимальная степень стеноза (%)                                      | 50,0<br>(35,0;50,0)  | 70,0<br>(62,0;75,0) | 60,0<br>(50,0;75,0) | 70,0<br>(30,0;75,0)  | —                   |
| Segment Stenosis Score                                                | 3,0<br>(2,25;3,0)*   | 4,0<br>(3,5;6,5)*   | 4,0<br>(3,0;4,0)*   | 4,0<br>(2,0;4,0)*    | 8,0<br>(6,0;11,0)*  |

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. \* - статистически значимо ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой с многососудистым поражением КА.

*Сравнительный анализ данных перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с многососудистым поражением КА и пациентов без коронарной патологии*

Сцинтиграфические данные, отражающие перфузию миокарда левого желудочка, также не подчинялись нормальному закону распределения и были представлены в виде медианы и квартилей (Me (Q25; Q75)) (приложение 1).

При визуальной оценке перфузионных сцинтиграмм для пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий характерным было наличие малых по размеру, преимущественно слабой степени выраженности дефектов перфузии (клинический пример 1). Медианное значение общего дефекта перфузии на фоне фармакологической нагрузки (SSS) составило 4,5 балла. При оценке регионарной перфузии (по бассейнам коронарных артерий) медианные значения SSS были равны 1, 1 и 2 балла для ПНА, ОА и ПКА, соответственно. Более подробно сцинтиграфическая характеристика пациентов представлена в таблице 6.

Размер общего дефекта перфузии в условиях покоя (SRS) составил 3,5

балла. На основании этого можно судить, что для указанной группы не было характерным наличие участков выраженного постинфарктного кардиосклероза, хотя у 87% обследуемых в анамнезе был отмечен ранее перенесенный инфаркт миокарда. Несоответствие результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда и анамнестических данных может быть связано с наличием нетрансмуральных участков кардиосклероза [67].

По данным визуального анализа в группе пациентов без кардиальной патологии (группа сравнения) достоверных сцинтиграфических данных за наличие нарушений перфузии миокарда левого желудочка выявлено не было. Общий дефект на фоне нагрузочной пробы составил 3 балла. Стабильных дефектов перфузии выявлено не было. Общий преходящий дефект перфузии (SDS) составил 2 балла (таблица 6).

Сравнительный анализ показал, что размер и площадь общего дефекта перфузии на фоне фармакологического стресс-теста (SSS и Stress Extent) и в условиях покоя (SRS и Rest Extent) были значимо больше в группе пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, чем в группе сравнения. Необходимо отметить, что полученные нами в группе пациентов с многососудистым поражением значения SSS, Stress Extent и SDS, следует, согласно общепринятым рекомендациям [145], интерпретировать как ишемию миокарда легкой степени выраженности. Столь малый размер дефекта перфузии у таких пациентов можно объяснить феноменом «сбалансированной ишемии» [15, 116, 145], для которой характерно равномерное снижение аккумуляции перфузионного агента в бассейнах всех коронарных артерий. Более того, разница значений показателей SSS, SRS, SDS между исследуемыми группами составила не более 1,5 балла.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно сделать заключение, что у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий визуальный анализ перфузионных сцинтиграмм миокарда, сопровождается получением ложно-отрицательных результатов.

Таблица 6. Сравнительная скintiграфическая характеристика группы пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий и группы сравнения

| Показатель                   | ПНА                  |                     |                | ОА                  |                     |                | ПКА                 |                    |                       | Общий               |                     |                        |
|------------------------------|----------------------|---------------------|----------------|---------------------|---------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|------------------------|
|                              | Группа 1             | Группа 2            | Z; p           | Группа 1            | Группа 2            | Z; p           | Группа 1            | Группа 2           | Z; p                  | Группа 1            | Группа 2            | Z; p                   |
| SSS (балл)                   | 1,0<br>(1,0;3,0)     | 1,0<br>(0,0;2,0)    | -1,4;<br>0,15  | 1,0<br>(0,0;3,0)    | 1,0<br>(0,0;2,0)    | -0,597<br>0,58 | 2,0<br>(1,0;3,0)    | 0,0<br>(0,0;1,0)   | -2,92<br>0,002**      | 4,5<br>(3,0;8,0)    | 3,0<br>(2,0;4,0)    | -2,24;<br>0,02*        |
| Stress Extent (%)            | 3,5<br>(0,0;19,0)    | 1,0<br>(0,0;3,0)    | -1,33;<br>0,18 | 22,5<br>(3,0;43,0)  | 5,0<br>(0,0;15,0)   | -1,8<br>0,07   | 14,5<br>(5,0;38,0)  | 0,0<br>(0,0;0,6)   | -3,75<br><0,001<br>** | 15,5<br>(7,0;27,0)  | 2,0<br>(0,9;7,0)    | -3,23;<br><0,001<br>** |
| SRS (балл)                   | 0,5 (0,0;2,0)        | 0,0<br>(0,0;2,0)    | -0,22;<br>0,87 | 1,0<br>(0,0;1,0)    | 0<br>(0,0;0,0)      | -1,21<br>0,29  | 1,5<br>(1,0;2,0)    | 0,0<br>(0,0;0,0)   | -2,7<br>0,003**       | 3,5<br>(2,0;4,0)    | 1,0<br>(0,0;2,0)    | -2,17;<br>0,03*        |
| Rest Extent (%)              | 7,0<br>(0,0;10,0)    | 0,0<br>(0,0;4,0)    | -0,96;<br>0,37 | 17,5<br>(6,0;36,0)  | 8,0<br>(0,0;9,0)    | -1,62<br>0,12  | 11,0<br>(0,0;22,0)  | 0,0<br>(0,0;0,0)   | -2,1<br>0,025*        | 11,0<br>(7,0;17,0)  | 3,0<br>(2,0;4,0)    | -1,99;<br>0,04*        |
| SDS (балл)                   | 1,0<br>(0,0;1,0)     | 0<br>(0,0;0,0)      | -1,24;<br>0,27 | 0<br>(0,0;1,0)      | 0<br>(0,0;2,0)      | -0,19<br>0,87  | 1,0<br>(0,0;2,0)    | 0,0<br>(0,0;1,0)   | -1,16<br>0,29         | 3,0<br>(1,0;4,0)    | 2,0<br>(1,0;2,0)    | -1,53;<br>0,14         |
| Extent Normal myocardium(%)  | 96,0<br>(81,0;100,0) | 99,0<br>(95,0;99,5) | 1,38;<br>0,19  | 81,0<br>(57,0;97,0) | 83,0<br>(63,0;97,0) | 0,71<br>0,49   | 85,5<br>(62,0;95,0) | 99,0<br>(97,5;100) | 2,35<br>0,012*        | 84,5<br>(73,0;93,0) | 93,0<br>(89,5;97,0) | 1,94;<br>0,054         |
| Extent Fixed defect (%)      | 0<br>(0,0;3,0)       | 0,0<br>(0,0;0,0)    | -1,76;<br>0,12 | 2,5<br>(0,0;21,0)   | 0,0<br>(0,0;8,50)   | -1,1<br>0,3    | 3,0<br>(0,0;7,0)    | 0,0<br>(0,0;0,0)   | -2,1<br>0,048*        | 3,0<br>(1,0;7,0)    | 0,0<br>(0,0;2,5)    | -1,41;<br>0,19         |
| Extent Reversible defect (%) | 2,5<br>(0,0;17,0)    | 1,0<br>(0,5;5,0)    | -1,12;<br>0,28 | 14,5<br>(0,0;30,0)  | 17,0<br>(3,0;28,5)  | -0,52<br>0,64  | 8,5<br>(1,0;23,0)   | 1,0<br>(0,0;2,5)   | -1,85<br>0,06         | 11,0<br>(5,0;18,0)  | 7,0<br>(3,0;8,0)    | -1,57;<br>0,12         |

Примечание: Группа 1 – группа пациентов с ИБС и многососудистым поражением КА; Группа 2 – группа сравнения; ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. SSS – нарушение перфузии на нагрузке; Stress Extent – площадь дефекта перфузии на нагрузке; SRS – нарушение перфузии; Rest Extent -площадь дефекта перфузии в условиях покоя; SDS – разница SSS-SRS; Extent Normal myocardium - площадь интактного миокарда; Extent Fixed defect – площадь стабильного дефекта; Extent Reversible defect – площадь преходящего дефекта перфузии; статистически значимые различия при уровне значимости \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Эти результаты находят свое подтверждение в ряде других исследований. Так в работе Aarnoudse W.H. [34] и Madias J.E. [102] было выявлено, что при многососудистом поражении даже пограничные стенозы (50–70%) могут приводить к формированию феномена сбалансированной ишемии. Группой исследователей под руководством Sugi et al. [157] проводилась оценка перфузии у бессимптомных больных ишемической болезнью сердца после установки коронарного стента. Было выявлено снижение точности перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (63%), по сравнению с группой одно-, двухсосудистого поражения (76%).

*Сравнительный анализ данных динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с многососудистым поражением КА и пациентов без кардиальной патологии*

На следующем этапе больным ИБС и многососудистым поражением КА и пациентам без кардиальной патологии была выполнена динамическая ОФЭКТ с определением показателей коронарного кровотока и миокардиального резерва на фоне нагрузочной пробы и в условиях покоя и миокардиального резерва. Данные динамической ОФЭКТ не подчинялись нормальному закону распределения. В связи с этим исследуемые параметры были представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me (Q25;Q75) (приложение 1).

При сравнении величин коронарного кровотока в условиях покоя и на фоне фармакологического стресс-теста было выявлено наличие статистически достоверных различий между данными показателями как в группе пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, так и в группе сравнения (таблица 7).

В группе пациентов с многососудистым поражением КА достоверных различий показателей коронарного кровотока между сосудистыми бассейнами, как в условиях покоя, так и на фоне фармакологического стресс-теста выявлено не было.

Таблица 7. Сравнение показателей коронарного кровотока в условиях покоя и на фоне фармакологического стресс теста

| КК нагрузка против КК покой                      | ПНА  |       | ОА   |       | ПКА  |       | Глобальный |        |
|--------------------------------------------------|------|-------|------|-------|------|-------|------------|--------|
|                                                  | Z    | p     | Z    | p     | Z    | p     | Z          | p      |
| Группа пациентов с многососудистым поражением КА | 3,06 | 0,002 | 2,94 | 0,003 | 2,51 | 0,012 | 3,3        | 0,0009 |
| Группа сравнения                                 | 2,93 | 0,003 | 2,93 | 0,003 | 2,93 | 0,003 | 2,93       | 0,003  |

Примечание: КК – коронарный кровоток; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; Z – критерий Вилкоксона; p – уровень значимости.

У пациентов группы сравнения величина коронарного кровотока в состоянии покоя в бассейне правой коронарной составило 0,44 (0,35; 0,58), что оказалось статистически значимо выше по сравнению с ПНА – 0,34 (0,27; 0,51) и ОА – 0,37 (0,32; 0,45) (таблица 8). В имеющейся литературе нам не удалось найти объяснений большей величины коронарного кровотока в правой КА в состоянии покоя. Вероятно, это может быть связано с особенностями выполнения сцинтиграфической методики, в частности, влиянием излучения от печени и кишечника, которые в ряде случаев могут «располагаться» близко к задней стенке ЛЖ.

Таблица 8. Сравнение показателей коронарного кровотока по бассейнам венечных сосудов

|             | ПНА-ОА   |      |          |      | ПНА-ПКА  |      |          |        | ОА-ПКА   |      |          |        |
|-------------|----------|------|----------|------|----------|------|----------|--------|----------|------|----------|--------|
|             | Группа 1 |      | Группа 2 |      | Группа 1 |      | Группа 2 |        | Группа 1 |      | Группа 2 |        |
|             | Z        | p    | Z        | p    | Z        | p    | Z        | p      | Z        | p    | Z        | p      |
| КК нагрузка | 1,5      | 0,18 | 1,47     | 0,14 | 0,43     | 0,67 | 0,05     | 0,96   | 1,15     | 0,25 | 1,07     | 0,29   |
| КК покой    | 0,16     | 0,88 | 0,93     | 0,35 | 0,05     | 0,96 | 2,4      | 0,016* | 0,57     | 0,57 | 2,58     | 0,009* |

Примечание: КК – коронарный кровоток; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; Z – критерий Вилкоксона; статистически значимые различия при уровне значимости \* –  $p < 0,05$ .

В группе пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий абсолютные значения глобального (для всего ЛЖ) коронарного кровотока в условиях покоя составило 0,33 мл/мин/г и достоверно не отличалось от такового в группе сравнения – 0,38 мл/мин/г (таблица 9). На фоне фармакологического стресс-теста значения коронарного кровотока были

достоверно ниже у пациентов с ишемической болезнью сердца, по сравнению с группой сравнения. Это было справедливо как по отношению к глобальному, так и к регионарным значениям КК. Медианные значения данного показателя у больных ИБС и обследуемых пациентов без коронарной патологии представлены в таблице 9.

В литературе существует довольно много работ, посвященных оценке состояния миокардиального кровотока, как в норме, так и при коронарной недостаточности, при помощи ПЭТ с различными трейсерами ( $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{NH}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ).

Так в работе Chareonthaitawee et al. [90], посвященной оценке кровотока методом ПЭТ в условиях покоя и на фоне фармакологической нагрузки, было показано, что у здоровых добровольцев среднее значение данных показателей составило  $0,98 \pm 0,23$  для кровотока в покое и  $3,77 \pm 0,85$  мл/мин/г – на фоне введения вазодилатора. Видно, что значения коронарного кровотока оцененных с помощью ПЭТ значительно отличаются от величин, полученных нами. В исследовании RUBY-10 [125] проводили проверку согласованности значений коронарного кровотока и миокардиального резерва, полученных с помощью ПЭТ с  $^{82}\text{Rb}$  и рассчитанных различными программными методами. По результатам работы медианное значение глобального коронарного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях покоя составило 1,11 (0,87; 1,44) мл/мин/г; на фоне введения вазодилатора – 2,20 (1,67; 3,00) мл/мин/г. Данные величины также выше таковых, определенных с помощью динамической ОФЭКТ. Разница между значениями коронарного кровотока полученного с помощью разных модальностей радионуклидной диагностики (ПЭТ, ОФЭКТ) может объясняться различной фармакологической динамикой используемых радионуклидных препаратов. Дело в том, что зависимость накопления  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ от величины коронарного кровотока носит нелинейный характер [33] (рисунок 6).

Таблица 9. Данные динамической ОФЭКТ в группе пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и группе сравнения

| Показатель                | ПНА                  |                     |                        | ОА                   |                     |                       | ПКА                  |                     |                   | Глобальный           |                     |                   |
|---------------------------|----------------------|---------------------|------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|-------------------|----------------------|---------------------|-------------------|
|                           | Группа 1             | Группа 2            | Z; p                   | Группа 1             | Группа 2            | Z; p                  | Группа 1             | Группа 2            | Z; p              | Группа 1             | Группа 2            | Z; p              |
| КК нагрузка<br>(мл/мин/г) | 0,425<br>(0,27;0,6)  | 0,73<br>(0,57;1,04) | 3,28;<br><0,001<br>**  | 0,48<br>(0,31;0,58)  | 0,82<br>(0,66;1,02) | 3,17;<br><0,001<br>** | 0,34<br>(0,3;0,51)   | 0,76<br>(0,68;1,07) | 3,65;<br><0,001** | 0,43<br>(0,28;0,58)  | 0,74<br>(0,70;0,97) | 3,55;<br><0,001** |
| КК покой<br>(мл/мин/г)    | 0,315<br>(0,26;0,39) | 0,34<br>(0,27;0,51) | 0,62;<br>0,54          | 0,34<br>(0,27;0,40)  | 0,37<br>(0,32;0,45) | 0,65;<br>0,52         | 0,315<br>(0,26;0,40) | 0,44<br>(0,35;0,58) | 2,52;<br>0,01     | 0,33<br>(0,26;0,37)  | 0,38<br>(0,29;0,48) | 1,26;<br>0,22     |
| РМК                       | 1,34<br>(1,08;1,81)  | 2,05<br>(1,75;2,21) | 3,34;<br><0,001<br>**  | 1,275<br>(0,98;1,77) | 2,24<br>(1,73;2,44) | 2,97;<br>0,002<br>**  | 1,1<br>(0,92;1,58)   | 1,58<br>(1,42;2,43) | 2,43;<br>0,014*   | 1,325<br>(1,01;1,72) | 1,82<br>(1,79;2,19) | 3,44;<br><0,001** |
| Абсолютный РМК            | 0,09<br>(0,03;0,27)  | 0,39<br>(0,26;0,47) | 3,695;<br><0,001<br>** | 0,11<br>(0;0,23)     | 0,46<br>(0,27;0,57) | 3,5;<br><0,001<br>**  | 0,03<br>(0,01;0,15)  | 0,27<br>(0,23;0,55) | 3,29;<br>0,0006** | 0,08<br>(0;0,2)      | 0,4<br>(0,3;0,45)   | 3,98;<br><0,001** |

Примечание: Группа 1 – группа пациентов с ИБС и многососудистым поражением КА; Группа 2 – группа сравнения; ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. КК (покой) и КК (нагрузка) – значения коронарного кровотока в условиях покоя и на фоне фармакологического стресс-теста, соответственно. РМК – резерв миокардиального кровотока; Абсолютный РМК – абсолютная разница между кровотоком на фоне нагрузки и в условиях покоя; статистически значимые различия при уровне значимости \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

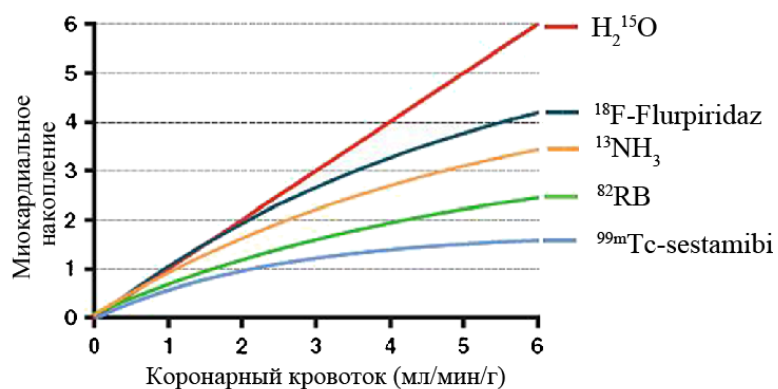


Рисунок 6. Зависимость накопления радиофармацевтических препаратов от величины коронарного кровотока [130]

Группой авторов из Японии под руководством Takahiro Tsukamoto [130] было проведено сравнение показателей резерва миокардиального кровотока, определенных с помощью динамического ОФЭКТ с  $^{99m}Tc$ -МИБИ и ПЭТ с  $O^{15}$ . В данном исследовании была показана хорошая корреляционная зависимость показателей КК и РМК, определенных с помощью двух указанных модальностей ( $r=0,84$ ;  $p<0,0001$ ). Однако значения коронарного кровотока по данным ОФЭКТ были существенно ниже, по сравнению с результатами ПЭТ. Авторы работы указывают, что в дальнейшем, при модификации формулы расчета величин КК, может быть возможным более точное определение данного показателя.

В исследовании, проведенном группой ученых под руководством В. Hsu [143] было проведено сравнение коронарного кровотока и миокардиального резерва, определенных с помощью динамического ОФЭКТ с  $^{99m}Tc$ -МИБИ и ПЭТ с  $^{13}NH$ . Необходимо отметить, что данная работы была осуществлена на обычной двухдетекторной гамма-камере Ангеровского типа с функцией быстрой ротации гентри. За одно исследование проводилось до 20 ротаций, при этом было получено 1280 проекций. Среднее значение глобального индекса накопления РФП ( $K_1$ ) для  $^{99m}Tc$ -МИБИ, который используется при расчете значений коронарного кровотока, были сопоставимы с данными, полученными в нашем исследовании, и составили:  $0,32 \pm 0,05$  мл/мин/г и  $0,73 \pm 0,1$  мл/мин/г в группе здоровых добровольцев по сравнению с  $0,32 \pm 0,09$  мл/мин/г и  $0,57 \pm 0,17$  мл/мин/г у пациентов с ИБС в условиях покоя

и на фоне фармакологической нагрузки, соответственно. После учета систематической ошибки значения коронарного кровотока, определенного с помощью динамического ОФЭКТ, статистически значимо не отличались от результатов ПЭТ с  $^{13}\text{NH}$  [143]. Необходимо отметить, что для вычисления значений коронарного кровотока авторами была использована математически более сложная модель расчета (двухсоставная модель движения жидкости). В нашем исследовании мы ограничились односоставной моделью, так как было показано, что она более оптимальная для радиофармацевтических препаратов для ОФЭКТ [37] и в частности для  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ [126]. К тому же, группой авторов под руководством T. D. Ruddy [70] было показано, что данные модели связаны простым масштабирующим коэффициентом, равным 0,8.

В дальнейшем нами был проведен сравнительный анализ показателей абсолютного и относительного РМК в исследуемых группах. Как следует из таблицы 9 значения глобального резерва миокардиального кровотока у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, по отношению к группе сравнения, было достоверно более низким и составили 1,325 (1,01;1,72) против 1,82 (1,79;2,19), соответственно ( $p<0,05$ ). Статистически значимое снижение РМК в группе пациентов с многососудистым поражением, по отношению к лицам без коронарного атеросклероза, было выявлено и при анализе значений данного показателя по отдельным сосудистым регионам (таблица 9). При оценке абсолютной разницы между коронарным кровотоком на фоне нагрузки и в условиях покоя также были выявлены достоверно меньшие значения данного показателя в группе пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий по отношению к группе сравнения. Таким образом, подставленные данные демонстрируют тот факт, что у пациентов с трехсосудистым поражением коронарного русла имеется статистически значимое снижение показателей абсолютного миокардиального кровотока, а также абсолютного и относительного коронарного резерва, по сравнению с пациентами группы

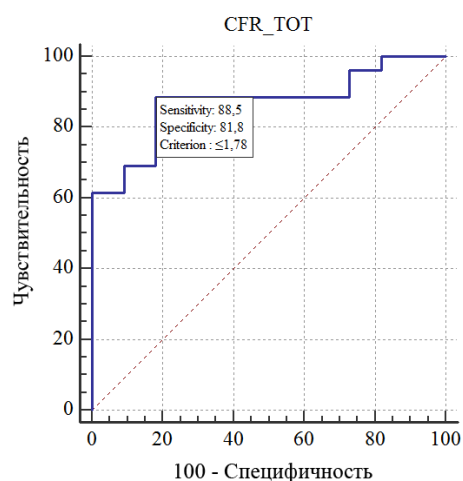
сравнения.

По данным проведенного ROC-анализа было установлено, что значения стресс-индуцированного миокардиального кровотока, относительного и абсолютного миокардиального кровотока  $\leq 0,61$  мл/мин/г,  $\leq 1,78$  и  $\leq 0,2$  мл/мин/г, соответственно позволяют с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью (таблица 10, рисунок 7) говорить о наличии многососудистого поражения КА. Необходимо обратить внимание, ROC-кривая для SDS достоверно не отличалась от линий случайного определения пациентов в группы. То есть, данный показатель не является информативным в идентификации многососудистого поражения коронарных артерий (таблица 10, рисунок 7). Пограничное значение критерия SSS, для которого были получены максимальные значения чувствительности и специфичности (57,7% и 90,9 %, соответственно), составил 4 балла (таблица 10, рисунок 7). Такое низкое значение может быть интерпретировано как малый дефект перфузии и не согласовывается с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Таблица 10. Результаты ROC-анализа данных динамической ОФЭКТ и стандартной ПСМ в идентификации коронарной ишемии в группе пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и группе сравнения

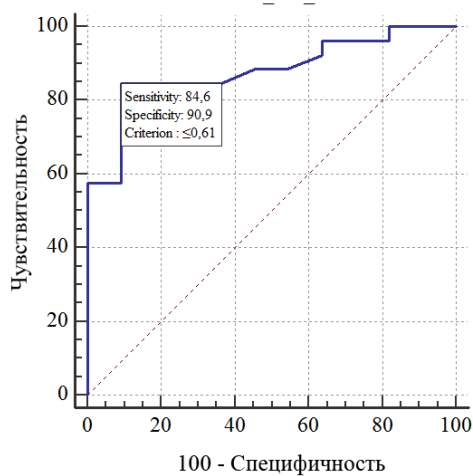
|                                      | AUC   | COP         | Se   | Sp   | p         |
|--------------------------------------|-------|-------------|------|------|-----------|
| Глобальный РМК                       | 0,87  | $\leq 1,78$ | 88,5 | 81,8 | $<0,0001$ |
| Глобальный абсолютный РМК (мл/мин/г) | 0,899 | $\leq 0,2$  | 76,9 | 90,9 | $<0,0001$ |
| Глобальный КК, нагрузка (мл/мин/г)   | 0,88  | $\leq 0,61$ | 84,6 | 90,9 | $<0,0001$ |
| Глобальный SSS                       | 0,78  | $>4$        | 57,7 | 90,9 | 0,007     |
| Глобальный SDS                       | 0,67  | $>3$        | 38,1 | 100  | 0,14      |

Примечание: SSS – нарушение перфузии на нагрузке; SDS – разница SSS-SRS; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток; ФКР – фракционный резерв кровотока. AUC площадь под RO-кривой; COP - cut off point (оптимальное пограничное значение показателя); Se – чувствительность; Sp – специфичность; p – уровень значимости.

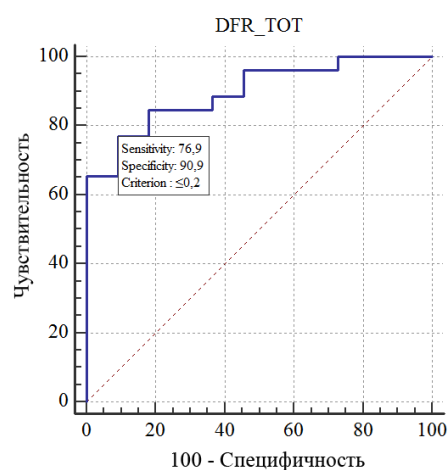


**а**

MBF\_Tot\_S

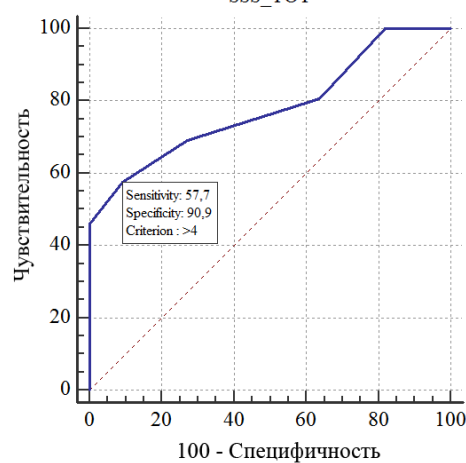


**в**



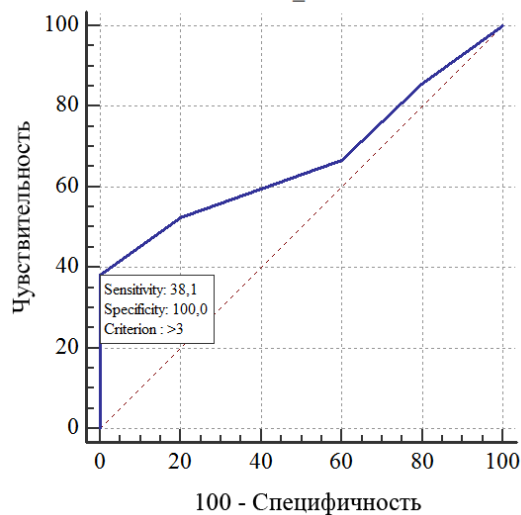
**б**

SSS\_TOT



**г**

SDS\_TOT



**д**

Рисунок 7. Графическое представление результатов ROC-анализа динамической ОФЭКТ и стандартной ПСМ в идентификации коронарной ишемии в группе пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и группе сравнения: а) для глобального резерва миокардиального кровотока; б) для глобального абсолютного резерва миокардиального кровотока; в) для глобального стресс-индуцированного коронарного кровотока; г) для глобального SSS; д) для глобального SDS

Таким образом, можно сделать заключение, что динамическая ОФЭКТ является более предпочтительным методом, по сравнению с полуколичественными индексами ПСМ, для оценки степени нарушения кровоснабжения левого желудочка у пациентов с подозрением на многососудистое поражение коронарных артерий.

### **3.1.2. Коронарная гемодинамика у пациентов с многососудистым и одно-, двухсосудистым поражением сосудов сердца**

Ангиографические характеристики группы пациентов с многососудистым и одно-, двухсосудистым поражением коронарных артерий детально представлены в таблице 5. В настоящем разделе приведена сцинтиграфическая характеристика данных групп пациентов, а также проведен их сравнительный анализ.

*Сравнительный анализ данных перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с многососудистым и одно-, двухсосудистым поражением сосудов сердца*

В группе пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий данные перфузионной сцинтиграфии миокарда не подчинялись нормальному закону распределения и вследствие этого были представлены в виде медианы и квартилей – Me (Q25; Q75) (приложение 1.)

Полуколичественный анализ сцинтиграфических изображений миокарда ЛЖ показал, что группа пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий характеризовалась наличием малых по размеру дефектов перфузии (таблица 11). Медианное значение SSS по сосудистым бассейнам было одинаковым и составило 1 балл. Общий дефект перфузии на фоне фармакологического стресс-теста (SSS) равнялся 3 баллам. Общий преходящий дефект перфузии (SDS) составил 2 балла. Столь малые значения показателей перфузионной сцинтиграфии миокарда мы связываем с наличием преимущественно пограничных (40–70%) стенозов в данной группе пациентов (таблица 5). Сходные результаты были получены в других работах, в частности в исследовании Завадовского К. В. и соавторов [25, 55]

посвященном оценке состояния миокардиальной перфузии у пациентов с различной степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий. В работе продемонстрировано, что пациенты со стенозами 40–70% отличались от группы с незначимыми стенозами (<40%) только по показателю SRS. Значения SSS, SRS, SDS, а также *Segment Stenosis Score* в группе пациентов с пограничными стенозами составили 4,0 (3,0; 6,5), 3,0(1,0; 4,0), 3,0 (3,0; 4,0), 8,45 (3,5;12,5) и были сравнимы с результатами нашего исследования – 3,0 (2,0;5,0), 2,0 (1,0;5,0) 2,0 (1,0;3,0), 8,0 (6,0;11,0), соответственно.

При сравнении данных визуального анализа перфузионных сцинтиграмм достоверных отличий между исследуемыми группами выявлено не было (таблица11). Согласно результатам инвазивной коронарной ангиографии атеросклеротическое поражение было более выраженным у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий в сравнении с группой больных ИБС и одно-, двухсосудистым атеросклерозом – *Segment Stenosis Score* равен 20,0 (16,0;26,0) и 8,0 (6,0;11,0), соответственно ( $Z=4,89$ ;  $p<0,0001$ ). При сравнении данных попиксельного анализа было выявлено достоверное отличие между исследуемыми группами по показателю площади фиксированного дефекта перфузии. Это объясняется тем, что для пациентов с выраженным атеросклерозом коронарных сосудов (группа пациентов с многососудистым поражением КА) наличие постинфарктного кардиосклероза более характерно, чем для больных ИБС с меньшей распространенностью атеросклеротического поражения венечных сосудов (группа пациентов с одно- и двухсосудистым поражением КА). Таким образом, показатели ПСМ, отражающие ишемию миокарда (SSS, Stress Extent, SDS) не позволяют идентифицировать сбалансированную ишемию.

Стандартная перфузионная сцинтиграфия сердца обладает высокими значениями чувствительности и специфичности в оценке ишемических изменений миокарда ЛЖ – 90–91% и 75–84%, соответственно [2].

Таблица 11. Сравнительная скintiграфическая характеристика группы пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий и с одно-, двухсосудистым поражением КА

| Показатель                   | ПНА                  |                    |                | ОА                  |                     |               | ПКА                 |                    |                 | Общий               |                     |                |
|------------------------------|----------------------|--------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------|---------------------|--------------------|-----------------|---------------------|---------------------|----------------|
|                              | Группа 1             | Группа 2           | Z; p           | Группа 1            | Группа 2            | Z; p          | Группа 1            | Группа 2           | Z; p            | Группа 1            | Группа 2            | Z; p           |
| SSS (балл)                   | 1,0<br>(1,0;3,0)     | 1,0<br>(1,0;2,0)   | 0,3;<br>0,74   | 1,0<br>(0,0;3,0)    | 1,0<br>(0,0;2,0)    | 0,25<br>0,27  | 2,0<br>(1,0;3,0)    | 1,0<br>(1,0;2,0)   | -2,92<br>0,002  | 4,5<br>(3,0; 8,0)   | 3,0<br>(2,0;5,0)    | 1,31;<br>0,19  |
| Stress Extent (%)            | 3,5<br>(0,0;19,0)    | 7,0<br>(0,0;19,0)  | -0,74;<br>0,47 | 22,5<br>(3,0;43,0)  | 23,0<br>(3,0;37,0)  | 0,41<br>0,68  | 14,5<br>(5,0;38,0)  | 8,0<br>(1,0;22,0)  | -3,75<br><0,001 | 15,5<br>(7,0;27,0)  | 12,0<br>(6,0;24,0)  | 0,56;<br>0,59  |
| SRS (балл)                   | 0,5<br>(0,0;2,0)     | 1,0<br>(0,0;2,0)   | -0,38;<br>0,7  | 1,0<br>(0,0;1,0)    | 0<br>(0,0;1,0)      | 1,39<br>0,21  | 1,5<br>(1,0;2,0)    | 1,0<br>(0;1,0)     | 1,54<br>0,14    | 3,5<br>(2,0;4,0)    | 2,0<br>(1,0;5,0)    | 1,19;<br>0,24  |
| Rest Extent (%)              | 7,0<br>(0,0;10,0)    | 4,0<br>(1,0;18,0)  | -0,56;<br>0,56 | 17,5<br>(6,0;36,0)  | 11,0<br>(0,0;23,0)  | 1,52<br>0,13  | 11,0<br>(0,0;22,0)  | 3,0<br>(0,0;12,0)  | 1,54<br>0,13    | 11,0<br>(7,0;17,0)  | 10,0<br>(2,0;17,0)  | 0,97;<br>0,33  |
| SDS (балл)                   | 1,0<br>(0,0;1,0)     | 0<br>(0;1,0)       | 0,36;<br>0,74  | 0<br>(0,0;1,0)      | 1,0<br>(0,0;1,0)    | 0,01<br>1,0   | 1,0<br>(0,0;2,0)    | 1,0<br>(0;1,0)     | 1,2<br>0,26     | 3,0<br>(1,0;4,0)    | 2,0<br>(1,0;3,0)    | 0,64;<br>0,52  |
| Extent Normal myocardium (%) | 96,0<br>(81,0;100,0) | 93,0<br>(82,0;100) | 0,24;<br>0,8   | 81,0<br>(57,0;97,0) | 77,0<br>(66,0;97,0) | -0,59<br>0,57 | 85,5<br>(62,0;95,0) | 92,0<br>(78,0;100) | -1,15<br>0,25   | 84,5<br>(73,0;93,0) | 89,0<br>(76,0;94,0) | 0,895;<br>0,37 |
| Extent Fixed defect (%)      | 0<br>(0,0;3,0)       | 0<br>(0;1,0)       | 0,77;<br>0,5   | 2,5<br>(0,0;21,0)   | 0<br>(0;1,0)        | 2,45<br>0,03* | 3,0<br>(0,0;7,0)    | 0<br>(0;0)         | 2,7<br>0,02*    | 3,0<br>(1,0;7,0)    | 0<br>(0;2,0)        | 2,58;<br>0,01* |
| Extent Reversible defect (%) | 2,5<br>(0,0;17,0)    | 5,0<br>(0;11,0)    | -0,35;<br>0,73 | 14,5<br>(0,0;30,0)  | 16,0<br>(2,0;33,0)  | -0,2<br>0,83  | 8,5<br>(1,0;23,0)   | 6,0<br>(0;17,0)    | 0,64<br>0,53    | 11,0<br>(5,0;18,0)  | 10,0<br>(4,0;15,0)  | 0,83;<br>0,83  |

Примечание: Группа 1 –пациенты с ИБС и многососудистым поражением КА; Группа 2 –пациенты с одно- и двухсосудистым поражением КА; ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. SSS – нарушение перфузии на нагрузке; Stress Extent – площадь дефекта перфузии на нагрузке; SRS – нарушение перфузии; Rest Extent -площадь дефекта перфузии в условиях покоя; SDS – разница SSS-SRS; Extent Normal myocardium- площадь интактного миокарда; Extent Fixed defect – площадь стабильного дефекта; Extent Reversible defect – площадь преходящего дефекта перфузии;\*- статистически значимые различия,  $p<0,01$ .

Однако при многососудистом поражении КА диагностические возможности ПСМ значительно снижаются. Было показано, что многососудистый атеросклероз венечных сосудов, а также стволовые поражения, приводящие к сбалансированной ишемии пропускаются более чем в 50% случаев [79]. Одним из путей преодоления указанной проблемы, является оценка количественных показателей радионуклидного исследования сердца.

*Сравнительный анализ данных динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с многососудистым поражением КА и пациентов с одно-, двухсосудистым поражением коронарных артерий*

В группе пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий данные динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии не подчинялись нормальному закону распределения и были представлены в виде: Me (Q25;Q75) (приложение 1).

Сравнительный анализ результатов динамической ОФЭКТ у пациентов с различной степенью выраженности коронарного атеросклероза представлен в таблице 12. В исследуемых группах показатели регионарного и глобального коронарного кровотока в условиях покоя достоверно не различались, составив 0,33 мл/мин/г и 0,38 мл/мин/г, соответственно у пациентов с многососудистым или одно-, двухсосудистым поражением КА. Отсутствие межгрупповых различий по данному показателю наглядно объясняется в работе Uren N.G. [134]. В исследовании было показано, что коронарный кровоток в условиях покоя сохранен (не отличается от кровотока в бассейне интактной артерии) вплоть до сужения КА более чем 95%.

Анализ результатов динамической ОФЭКТ, выполненной на фоне фармакологического стресс-теста показал, что в подгруппе больных многососудистым атеросклерозом венечных сосудов значение коронарного кровотока (регионарное и глобальное) в ответ на введение вазодилататора увеличивалось в меньшей степени по сравнению с подгруппой одно- и двухсосудистого поражения КА: в бассейне ПНА до 0,425 мл/мин/г и 0,58

мл/мин/г; ОА – до 0,48 мл/мин/г и 0,81 мл/мин/г; ПКА – до 0,34 мл/мин/г и 0,60 мл/мин/г; в целом для миокарда ЛЖ – до 0,43 мл/мин/г и 0,60 мл/мин/г, соответственно. При этом различия между группами по данному показателю были статистически достоверными ( $p < 0,05$ ). У пациентов с атеросклерозом трех коронарных сосудов глобальное значение резерва миокардиального кровотока было заметно ниже, по отношению к группе одно-, двухсосудистого поражения КА ( $p < 0,05$ ), однако регионарные значения данного показателя достоверно отличались только по бассейнам огибающей и правой коронарной артерий. Достоверных статистических различий по величине РМК в бассейне передней нисходящей артерии выявлено не было. Абсолютная разница между глобальным кровотоком на фоне фармакологического стресс-теста и в условиях покоя также была меньше в группе пациентов с многососудистым поражением сосудов сердца. Однако регионарное значение данного показателя в бассейне передней нисходящей артерии статистически не отличалось от такового у больных ИБС с одно- и двухсосудистым атеросклерозом КА. Схожие результаты были получены в работе группы авторов под руководством А. Суосола [52], посвященной поиску неинвазивных предикторов гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий с помощью метода ПЭТ/КТ. Сравнительный анализ по сосудистым регионам, проведенный авторами, продемонстрировал достоверное снижение стресс-индуцированного коронарного кровотока и резерва миокардиального кровотока в сосудах с наличием значимого сужением просвета, по сравнению с интактными КА:  $0,63 \pm 0,2$  мл/мин/г и  $0,82 \pm 0,3$  мл/мин/г;  $1,56 \pm 0,6$  и  $2,38 \pm 0,7$ , соответственно.

Наиболее ранними работами, продемонстрировавшими уменьшение стресс-индуцированного коронарного кровотока и резерва пропорционального степени стенозирования КА, являются экспериментальные исследования Gould K. L. и Khouri E. M., [86, 99]. Уже в клиническом исследовании Carli M. D. et al. [132], при помощи метода ПЭТ с  $^{13}\text{NH}$ , было наглядно показано ступенчатое снижение стресс-

индуцированного КК и РМК в зависимости от степени стеноза коронарного сосуда:  $2,3 \pm 0,6$  мл/мин/г и  $2,4 \pm 0,4$  для сужения  $<50\%$ ;  $2,0 \pm 0,4$  мл/мин/г и  $2,4 \pm 0,4$  при стенозах  $50-70\%$ ,  $1,2 \pm 0,4$  мл/мин/г и  $1,8 \pm 0,5$  – для  $70-90\%$  и  $1,0 \pm 0,3$  мл/мин/г и  $1,4 \pm 0,3$  – для  $>90\%$ , соответственно. Данные нашего исследования согласуются с результатами, полученными авторами представленных работы, хотя по описанным в главе 3.1.1. причинам, имеют более низкие значения исследуемых показателей.

Интересные данные были получены в работе S. A. Kajander et al. [51], которая была посвящена количественной оценке миокардиальной перфузии у пациентов со средней претестовой вероятностью ИБС с помощью  $^{15}\text{O}$ -ПЭТ. При этом в качестве «золотого стандарта» выступал показатель фракционного коронарного резерва. Оказалось, что значения чувствительности и специфичности количественного подхода при обработке ПЭТ-изображении перфузии миокарда для идентификации многососудистого поражения КА были выше, чем при стандартном анализе данных ПСМ и составили  $96\%$  и  $94\%$ , против  $38\%$  и  $68\%$ , соответственно.

В дальнейшем, для оценки диагностической эффективности динамической однофотонной компьютерной томографии в идентификации многососудистого поражения коронарных артерий нами был проведен ROC-анализ.

Выбор показателей динамической ОФЭКТ и полуколичественной ПСМ был продиктован их физиологическим смыслом, то есть в данный анализ вошли показатели, отражающие глобальные изменения в гемодинамике коронарного кровообращения: глобальный резерв миокардиального кровотока, абсолютный глобальный РМК, глобальный коронарный кровоток на фоне стресс-теста, общее нарушение перфузии на нагрузке и общая разница перфузии между нагрузкой и покоем. Результаты ROC анализа продемонстрированы в таблице 13 и на рисунке 8.

Таблица 12. Данные динамической ОФЭКТ в группе пациентов с многососудистым и одно-, двухсосудистым поражением коронарных артерий

| Показатель                | ПНА                  |                     |                | ОА                   |                     |                  | ПКА                  |                     |                  | Глобальный           |                     |                  |
|---------------------------|----------------------|---------------------|----------------|----------------------|---------------------|------------------|----------------------|---------------------|------------------|----------------------|---------------------|------------------|
|                           | Группа 1             | Группа 2            | Z; p           | Группа 1             | Группа 2            | Z; p             | Группа 1             | Группа 2            | Z; p             | Группа 1             | Группа 2            | Z; p             |
| КК нагрузка<br>(мл/мин/г) | 0,425<br>(0,27;0,6)  | 0,58<br>(0,42;0,75) | 2,07;<br>0,04* | 0,48<br>(0,31;0,58)  | 0,81<br>(0,53;0,97) | 3,49<br><0,001** | 0,34<br>(0,3;0,51)   | 0,60<br>(0,45;0,78) | 3,15<br><0,001** | 0,43<br>(0,28;0,58)  | 0,60<br>(0,45;0,75) | 2,93;<br>0,003** |
| КК покой<br>(мл/мин/г)    | 0,315<br>(0,26;0,39) | 0,37<br>(0,28;0,61) | 1,81;<br>0,07  | 0,34<br>(0,27;0,40)  | 0,38<br>(0,28;0,67) | 1,81<br>0,07     | 0,315<br>(0,26;0,40) | 0,35<br>(0,31;0,52) | 1,89<br>0,06     | 0,33<br>(0,26;0,37)  | 0,38<br>(0,31;0,54) | 1,83;<br>0,07    |
| РМК                       | 1,34<br>(1,08;1,81)  | 1,52<br>(1,09;2,05) | 1,07;<br>0,29  | 1,275<br>(0,98;1,77) | 1,87<br>(1,42;2,41) | 2,95<br>0,003    | 1,1<br>(0,92;1,58)   | 1,75<br>(1,29;2,12) | 2,19<br>0,03*    | 1,325<br>(1,01;1,72) | 1,68<br>(1,26;2,18) | 2,26;<br>0,02*   |
| Абсолютный<br>РМК         | 0,09<br>(0,03;0,27)  | 0,2<br>(0,03;0,37)  | 1,11;<br>0,27  | 0,11<br>(0;0,23)     | 0,37<br>(0,17;0,55) | 3,18<br>0,001**  | 0,03<br>(0,01;0,15)  | 0,27<br>(0,09;0,38) | 2,69<br>0,007**  | 0,08<br>(0;0,2)      | 0,22<br>(0,09;0,43) | 2,34;<br>0,02*   |

Примечание: Группа 1 –пациенты с ИБС и многососудистым поражением КА; Группа 2 – больные с одно- и двухсосудистым поражением КА; ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. КК (покой) и КК (нагрузка) – значения коронарного кровотока в условиях покоя и на фоне фармакологического стресс-теста, соответственно. РМК – резерв миокардиального кровотока; Абсолютный РМК – абсолютная разница между кровотоком на фоне нагрузки и в условиях покоя; статистически значимые различия при уровне значимости \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ .

Согласно данным проведенного ROC-анализа было выявлено, что наиболее высокие значения информативности характерны для показателей динамической ОФЭКТ. Площадь под кривой составила: для глобальных относительно и абсолютного РМК – 0,79; для глобального КК на фоне нагрузки – 0,83. Информативность полуколичественных показателей стандартной перфузионной сцинтиграфии миокарда имели достаточно низкие значения: для SSS – 0,65, для SDS – 0,56. Необходимо отметить, что ROC-кривая для последнего показателя (SDS) достоверно не отличалась от AUC=0,5, что говорит о его принципиальной непригодности для идентификации многососудистого поражения коронарных артерий.

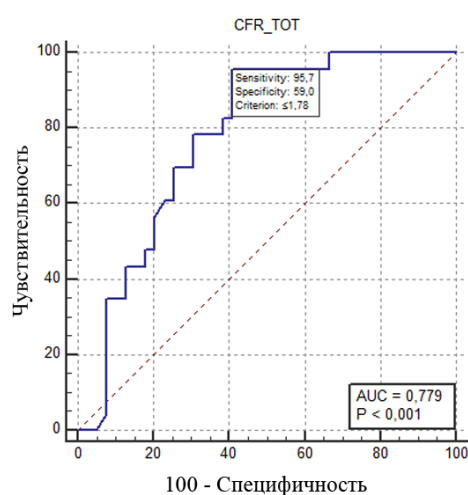
Анализ операционных характеристик вышеперечисленных сцинтиграфических показателей динамической ОФЭКТ увеличивает чувствительность сцинтиграфического подхода в идентификации многососудистого атеросклероза венечных сосудов с 65,2% до 95,7%. При этом значение специфичности остается практически на том же уровне.

При сравнении результатов ROC-анализа, проведенного в нашем исследовании, с данными полученными S. A. Kajander [51], установлено, что динамическая ОФЭКТ несколько уступает ПЭТ по показателю специфичности. Однако оба метода имели высокие значения чувствительности: 96% для ПЭТ и 95,7% для динамической ОФЭКТ.

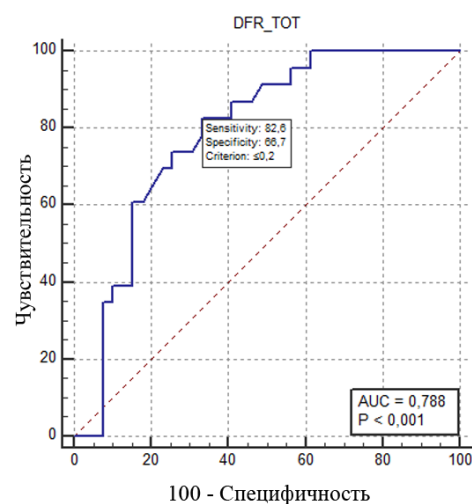
Таблица 13. ROC-анализа динамической ОФЭКТ и стандартной ПСМ в идентификации коронарной ишемии в группе пациентов с многососудистым и одно-, двухсосудистым поражением коронарных артерий

|                                      | AUC  | COP         | Se   | Sp   | p       |
|--------------------------------------|------|-------------|------|------|---------|
| Глобальный РМК                       | 0,79 | $\leq 1,78$ | 95,7 | 59   | <0,0001 |
| Глобальный абсолютный РМК (мл/мин/г) | 0,79 | $\leq 0,2$  | 82,6 | 66,7 | <0,0001 |
| Глобальный КК, нагрузка (мл/мин/г)   | 0,83 | $\leq 0,61$ | 84,6 | 61,5 | <0,0001 |
| Глобальный SSS                       | 0,65 | > 4         | 65,2 | 64,1 | 0,04    |
| Глобальный SDS                       | 0,56 | >3          | 38,9 | 81,2 | 0,5     |

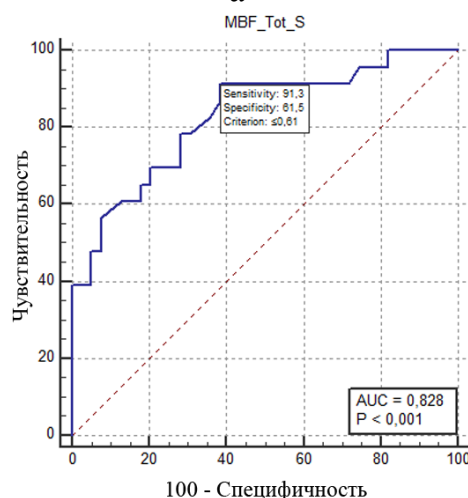
Примечание: SSS – нарушение перфузии на нагрузке; SDS – разница SSS-SRS; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток; ФКР – фракционный резерв кровотока. AUC площадь под ROC – кривой; COP – cut off point (оптимальное пограничное значение показателя); Sp – специфичность; p – уровень значимости.



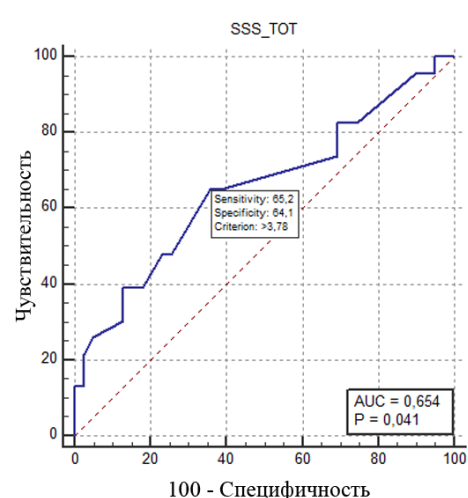
а



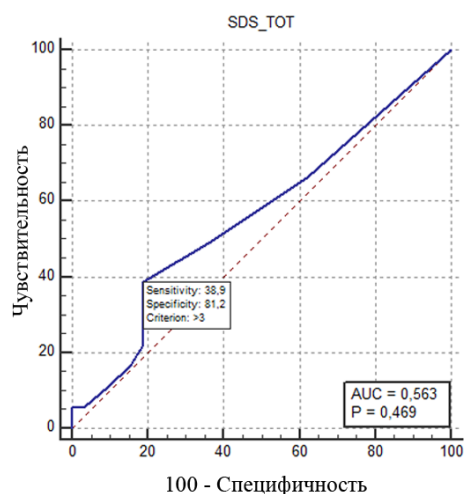
б



в



г



д

Рисунок 8. Графическое представление результатов ROC-анализа динамической ОФЭКТ и стандартной ПСМ в идентификации коронарной ишемии в группе пациентов с многососудистым и одно-, двухсосудистым поражением коронарных артерий: а) для глобального резерва миокардиального кровотока; б) для глобального абсолютного резерва миокардиального кровотока; в) для глобального стресс-индуцированного коронарного кровотока; г) для глобального SSS; д) для глобального SDS

Мы полагаем, что превосходство ПЭТ обусловлено использованием трейсера с более высоким коэффициентом экстракции, а также большим пространственным разрешением ПЭТ сканера [64, 75].

Полученные нами данные согласуются с результатами группы авторов под руководством U. K. Sampson [64]. В данном исследовании проводилась оценка точности ПЭТ с  $^{82}\text{Rb}$  в диагностике атеросклеротического поражения коронарных артерий. Было установлено, что чувствительность данного метода в идентификации многососудистого атеросклероза КА составила 95%. Исходя из результатов, полученных в настоящем исследовании по данному показателю, динамическую ОФЭКТ с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ можно считать сопоставимой с ПЭТ с  $\text{Rb}^{82}$ , т. к. чувствительность и специфичность этого метода в идентификации многососудистого поражения венечных сосудов составили 95,7% и 59%, соответственно, при выборе пограничного значения  $\text{PMK} \leq 1,78$ .

Сходные результаты были получены исследовательской группой под руководством Miyagawa M. [76]. В данном исследовании проводилась сравнительная оценка показателя резерва миокардиального кровотока, полученного с использованием сверхбыстрой CZT-гамма-камеры и данных инвазивной коронарной ангиографии. Значения глобального РМК, полученные авторами (1,46 (1,16-1,76); 1,33 (1,12-1,54); и 1,18 (1,01-1,35)) – для одно-, двух- и многососудистого поражения, соответственно, были сравнимы с данными нашего исследования (1,68 (1,26;2,18) и 1,325 (1,01;1,72)) – для одно-, двухсосудистого поражения и для многососудистого поражения, соответственно. В представленной статье указано также, что чувствительность и специфичность показателя глобального РМК  $<1,3$  в идентификации многососудистого поражения КА составили 93,3% и 75,9%, соответственно. Это пограничное значение ниже полученного в нашем исследовании, что может быть связано с различным принципом формирования исследуемых подгрупп. На наш взгляд, объединение больных ИБС с однососудистым и двухсосудистым поражением

КА в единую группу представляется более оптимальным, поскольку приближает характеристики исследуемой выборки к генеральной совокупности пациентов с ишемической болезнью сердца.

### **Клинический случай 1**

*Пациент Б., 45 лет.* Пациент поступил в клинику с жалобами на чувство нехватки воздуха, повышенную потливость, боли в области сердца при физических нагрузках: при быстром подъеме в гору, на 4-й этаж.

По словам пациента, дебют болей в грудной клетке с 17.03.2017 г., когда после физической нагрузки впервые ощутил неприятные ощущения в прекардиальной области. Затем боли возникали периодически при нагрузках, а в течение последнего месяца беспокоят до 3 раз в сутки, значительно снизилась переносимость нагрузок. Повышение АД наблюдает с 18 лет, максимальные значения достигали 200/110 мм рт. ст., к врачам не обращался, нерегулярно принимал Энап. В 2012 г. перенес преходящее нарушение мозгового кровообращения.

Дистанция теста шестиминутной ходьбы составила 450 м. Рост 183 см, вес 110 кг, ИМТ 33, кг/м<sup>2</sup>. Не курит. Курил с 14 до 24 лет до 2 пачек/сут. Семейный анамнез: отягощен: у отца ИБС, ГБ с 40 лет. Среднее значение АД в стационаре: левая рука – 130/98 мм рт. ст., правая рука – 132/100 мм рт. ст., ЧСС – 56 в мин.

#### *Данные электрокардиографического исследования покоя*

От 26.06.2017 г.: ритм синусовый, правильный, ЧСС 56 уд/мин. Отклонение ЭОС влево. В I, aVL, V5, V6 – двухфазный зубец Т (рисунок 9).

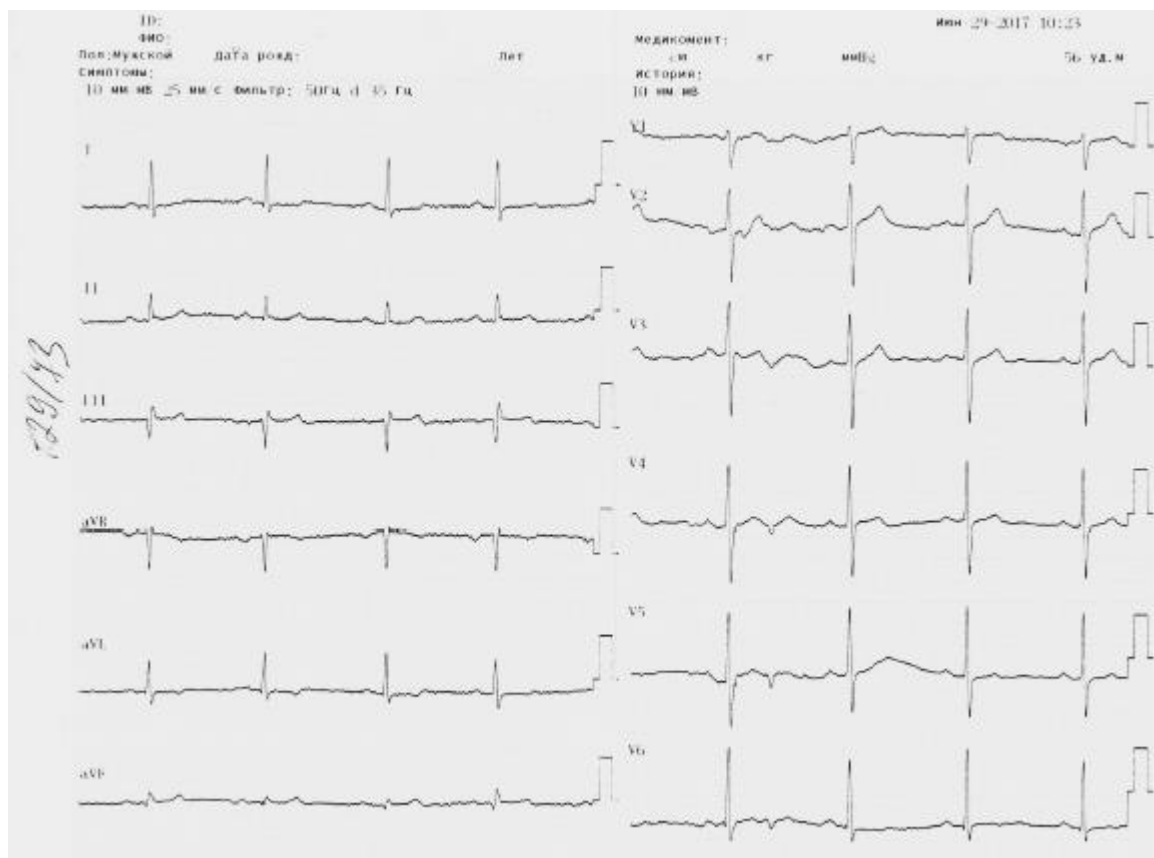


Рисунок 9. Электрокардиограмма пациента Б.

Достоверных ЭКГ-данных за наличие ишемии у пациента не выявлено.

*Данные общего и биохимического анализов крови.*

Общий анализ крови: лейкоциты –  $4,5/10^9$ ; нейтрофилы – 59,5; эритроциты –  $4,61/10^{12}$ ; гемоглобин – 140; СОЭ – 3.

Биохимическое исследование крови: 29.06.2017 г. Глюкоза 5,4 ммоль/л; креатинин 64 мкмоль/л; мочевины 5,4 ммоль/л; АЛТ 34 Ед/л; АСТ 32 Ед/л; Тропонин I 0,225 нг/мл (для ОКС пороговое значение 0,5); КФК 429 Ед/л, КФК МВ 15 Ед/л; холестерин 3,4 ммоль/л, ТГ 1,65 ммоль/л.

Картина крови обычная, данных за наличие острого коронарного синдрома у пациента не выявлено.

*Данные стресс-эхокардиографии миокарда*

От 28.06.2017 г.: исходное состояние: конечный диастолический объем 140 мл; конечный систолический объем 55 мл; фракция выброса ЛЖ 61%; ударный объем 85 мл; минутный объем кровотока 5,1 л/мин; сердечный

индекс 2,2 л/мин/м<sup>2</sup>. На фоне фармакологического стресс-теста (аденозин 140 мкг/кг/мин): конечный диастолический объем 118 мл; конечный систолический объем 38 мл; фракция выброса ЛЖ 68%; ударный объем 80 мл; минутный объем кровотока 6,4 л/мин; сердечный индекс 2,8 л/мин/м<sup>2</sup>.

Клинических, ЭКГ-и ЭхоКГ-признаков ишемии миокарда не выявлено. На введение стресс-агента получен адекватный прирост ЧСС.

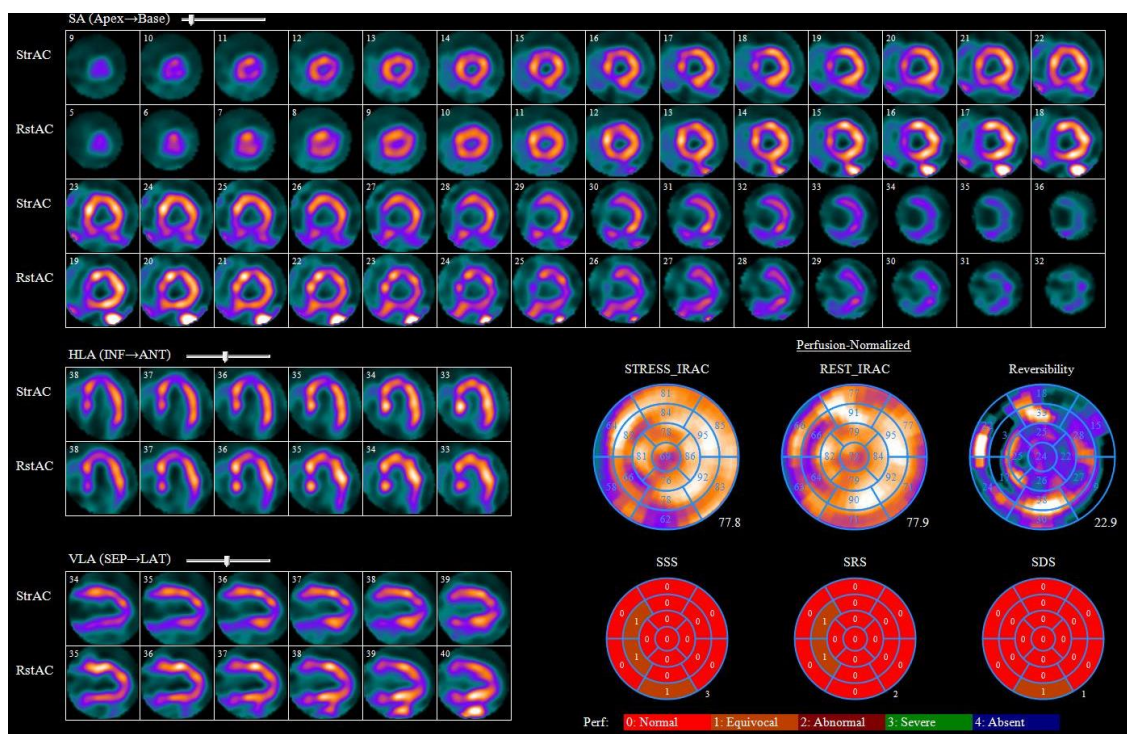
*Данные радионуклидных методов исследования:*

Данные перфузионной сцинтиграфии миокарда. От 29.06.2017 г.: на фоне нагрузочного стресс-теста (в/в инфузия АТФ в течении 4 мин, дозировкой 140 мкг/кг/мин) определяется незначительных размеров зоны легкого снижения аккумуляции радиофармпрепарата в апикальных и частично средних отделах задней стенки, апикальных отделов перегородки, а также частично базальных отделов боковой стенки ЛЖ (SSS = 3 балла, 5-6%). В покое отмечается уменьшение размеров зон гипоперфузии до 3% (SRS = 2), за счет частичного улучшения апикальных и средних отделов задней стенки, а также апикальных отделов перегородки (SDS = 2 балла) (рисунок 10а).

Данные динамической ОФЭКТ миокарда с определением резерва миокардиального кровотока (рисунок 10б). От 29.06.2017 г.: определяется глобальное и региональное (в бассейнах ПНА, ОА и ПКА) снижение резерва миокардиального кровотока. Глобальный РМК составил 1,21 (референтное значение 1,78).

Таким образом, из всех неинвазивных функциональных методов оценки ишемии, достоверный положительный результат был получен только по данным динамической ОФЭКТ (в виде снижения показателей миокардиального кровотока и резерва в бассейнах всех коронарных артерий). Это послужило основанием для направления пациента на выполнение инвазивной коронарографии.

a)



б)

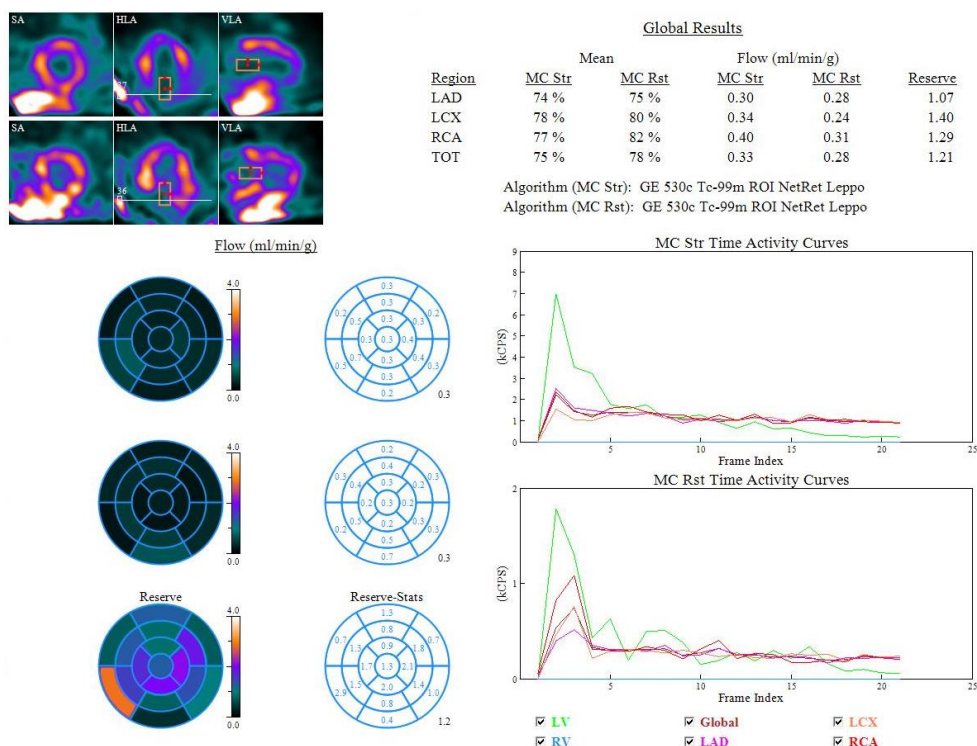


Рисунок 10. Данные радионуклидных методов исследования: а) перфузионной сцинтиграфии миокарда и б) динамической ОФЭКТ с определением РМК

Данные инвазивной коронарной ангиографии.

От 3.07.17 г.: Тип кровообращения – смешанный. Ствол левой коронарной артерии не сужен. Визуализируются стенозы в средней трети передней нисходящей артерии >25%; в дистальной трети ближе к верхушке –

75%. В устье первой диагональной артерии – 50%; в устье второй диагональной артерии – 50%. Степень стеноза в устье огибающей артерии сердца составил >75%. Вторая ветвь тупого края в устье стенозирована до 75%. В проксимальной трети правой коронарной артерии визуализируется субтотальный стеноз. Также, стенозы до 50% были определены в устьях задней нисходящей и задней боковой артериях сердца.

Пациенту была выполнена операция (29.06.2017 г.): баллонная ангиопластика и стентирование правой коронарной артерии и огибающей артерии сердца стентами Xience, без остаточного стеноза.

Таким образом, пациенту был выставлен диагноз:

Основное заболевание: Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения II ФК. Атеросклероз коронарных артерий: ПНА в средней трети >25%; в дистальной трети – 75%; в устье ДА 1,2 50%; в устье; ОА >75%; ВТК – 75%; ПКА проксимальная треть – субтотальный стеноз; ЗНА и ЗБА – 50%.

Осложнения основного заболевания: НК I. ХСН ФК I по NYHA.

Фоновое: Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Преходящее нарушение мозгового кровообращения (2012). Достигнуты целевые уровни АД.

Сопутствующие заболевания: Ожирение 1 ст.

Приведенный клинический случай наглядно демонстрирует возможности динамической ОФЭКТ в диагностике многососудистого поражения коронарных артерий.

### **3.2. Диагностические возможности динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий**

Как известно, «золотым стандартом» оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий на сегодняшний день остается показатель фракционного коронарного резерва [32, 85, 119]. Однако инвазивность процедуры и необходимость использования дорогостоящих одноразовых датчиков для измерения внутрисосудистого давления являются серьезным ограничением для широкого распространения данного метода в клинической практике. Между тем, неинвазивная оценка влияния сужений КА на гемодинамику венечного кровообращения с помощью способов радионуклидной диагностики, в частности динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, является перспективным и многообещающим подходом. В этом разделе будут представлены результаты сравнительного анализа данных динамической ОФЭКТ и инвазивного показателя фракционного коронарного резерва.

#### *Анализ данных инвазивной коронарной ангиографии и фракционного коронарного резерва*

Из подгруппы пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий была выделена когорта больных ИБС, которым была показана оценка показателя ФКР. На основании данных инвазивной коронарной ангиографии были оценены следующие сосудистые регионы венечного русла: ствол левой коронарной артерий, передняя нисходящая артерия, огибающая артерия, правая коронарная артерия сердца. Для данных сосудистых регионов были получены значения максимальной степени стенозирования, а также рассчитан интегральный показатель, отражающий протяженность и степень атеросклеротического поражения Segment Stenosis

Score. Указанные параметры не подчинялись нормальному закону распределения и были представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q25; Q75) (приложение 1).

Из 23 пациентов с ишемической болезнью сердца, вошедших в данную подгруппу, только у 1 (4%) наблюдалось необструктивное поражение коронарных артерий, атеросклероз одного сосудистого региона был определен у 5 (22%) обследуемых; двухсосудистое поражение имело место у 13 (57%) пациентов, многососудистое – у 4 (17%). У троих обследуемых (13%), включенных в данную группу, были установлены атеросклеротические изменения ( $\leq 50\%$ ) ствола левой коронарной артерии.

При проведении инвазивной коронарной ангиографии было определено, что у большей части пациентов (56,5%) был выявлен правый тип коронарного кровоснабжения, что согласуется с данными современной литературы по общей популяции (таблица 14)[92].

Таблица 14. Тип коронарного кровоснабжения в группе пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий

| Тип кровоснабжения         | Количество пациентов (абс./%) |
|----------------------------|-------------------------------|
| Правый                     | 13/56,5                       |
| Левый                      | 2/8,5                         |
| Смешанный/сбалансированный | 8/35                          |

В дальнейшем был проведен анализ по сосудистым регионам коронарных артерий. Согласно полученным результатам, атеросклеротических изменений не было выявлено в 35 (38%) сосудах; необструктивное поражение ( $<50\%$ ) определялось в 12 (13%) сосудистых регионах; стенозы  $\geq 50\%$  визуализировались в просвете 45 (49%) коронарных артерий. По степени атеросклеротического поражения исследуемая группа в целом характеризовалась наличием стенозов средней степени тяжести 50,0 (35,0; 70,0). Наиболее выраженные стенозы были выявлены в ПНА – медианное значение составило 70%; в ОА и ПКА данный показатель был меньше и составил 67,5% и 50%, соответственно (таблица 15).

При анализе интегрального показателя Segment Stenosis Score было

выявлено, что атеросклеротическое поражение также более выражено в передней нисходящей коронарной артерии, по сравнению с другими сосудистыми регионами, которые подлежали оценке (таблица 15).

Таблица 15. Данные инвазивной коронарной ангиографии в группе пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий

|                                  | Ствол ЛКА           | ПНА              | ОА               | ПКА             | Общее             |
|----------------------------------|---------------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| Максимальная степень стеноза (%) | 45,0<br>(30,0;50,0) | 70,0(64,50;75,0) | 67,5(50,0;75,0)  | 50,0(35,0;70,0) | –                 |
| Segment Stenosis Score           | 2,50(2,0;3,0)       | 4,0(4,0;6,0)     | 3,0<br>(0,0;4,0) | 2,0<br>(0;3,5)  | 8,0<br>(7,0;12,0) |

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Показатель фракционного коронарного резерва был определен в 28 сосудах. Измерение ФКР проводили в передней нисходящей артерии – 21 (75%) случай, стенозы в огибающей артерии встречались реже – 4 (14%), в правой коронарной артерии – 3 (11%). Среднее значение ФКР в данной группе составило  $0,81 \pm 0,1$ .

По данным инвазивной коронарной ангиографии с определением показателя фракционного коронарного резерва группа была подразделена на две подгруппы: первая – с наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий; и вторая – без таковых. Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда, при значении ФКР  $>0,8$  выявленное сужение коронарного сосуда не влияет на гемодинамику венечного русла, однако при ФКР  $\leq 0,8$  стеноз считается гемодинамически значимым и требует проведения того или иного вида реваскуляризации [32, 85]. Однако в работах целого ряда авторов в качестве пограничного значения указывается меньшая величина ФКР, равная 0,75. При этом фракционный резерв кровотока, равный данному значению или превышающий его, считается сохраненным, а начиная с 0,74 и меньше – сниженным [119]. В нашей работе в процессе анализа мы использовали оба критерия.

Количество больных ИБС с гемодинамически значимыми стенозами КА составило 6 (21%) и 14 (50%), соответственно, для  $\text{ФКР} < 0,75$  и  $\text{ФКР} \leq 0,8$ . При значении фракционного резерва кровотока  $< 0,75$  функционально значимые стенозы определялись: в 4 случаях (66%) в ПНА; по 1 случаю (17%) в ОА и ПКА. При выборе пограничного значения  $\text{ФКР} \leq 0,8$ , сужения КА, требующие реваскуляризации, распределились следующим образом: 11 случаев (78%) в ПНА; 2 случаях (14%) в ПКА и 1 стеноз (8%) в ОА. Таким образом, обращает на себя внимание то, что по данным инвазивной методики определения  $\text{ФКР}$ , у большого числа пациентов стенозы были гемодинамически незначимыми.

#### *Анализ данных перфузионной сцинтиграфии миокарда*

Показатели перфузионной сцинтиграфии миокарда левого желудочка также не подчинялись нормальному закону распределения и были представлены в виде медианы и квартилей – Me (Q25;Q75) (приложение 1). За исключением показателя фракционного коронарного резерва, подчинявшегося нормальному закону распределения и поэтому представленному как среднее значение и стандартное отклонение.

При визуальной оценке перфузионных сцинтиграфических изображений миокарда исследуемая группа характеризовалась наличием малых и средних по размеру, слабых и средней степени выраженности дефектов перфузии на фоне нагрузочной пробы. В состоянии покоя миокардиальная перфузия была равномерной у всех пациентов. Необходимо отметить, что медианное значение размера преходящего дефекта перфузии составило 1 балл. При оценке перфузии миокарда по бассейнам коронарных артерий не было выявлено преимущественного нарушения кровоснабжения какого-либо отдельно взятого магистрального сосуда сердца: SSS составил 1,0; 0,5; 1,0 для бассейнов ПНА, ОА и ПКА, соответственно. Сцинтиграфическая характеристика миокардиальной перфузии данной группы пациентов представлена в таблице 16.

Таблица 16. Сцинтиграфическая характеристика группы пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий

|                          | ПНА                 | ОА                  | ПКА                  | Общее               |
|--------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| SSS                      | 1,0<br>(0;2,0)      | 0,5<br>(0;2,0)      | 1,0<br>(1,0;3,0)     | 3,0<br>(2,0;5,0)    |
| Stress Extent            | 2,0<br>(0;13,0)     | 19,5<br>(0;33,5)    | 5,5<br>(0;24,5)      | 9,0<br>(2,0;18,0)   |
| SRS                      | 1,0<br>(0;2,0)      | 0 (0;1,0)           | 1,0<br>(0;1,5)       | 2,0 (1,0;4,5)       |
| Rest Extent              | 4,5<br>(1,0;17,5)   | 12,5<br>(4,5;22,5)  | 3,5<br>(0;13,5)      | 11,0<br>(4,0;15,0)  |
| SDS                      | 0<br>(0;1,0)        | 0<br>(0;1,0)        | 0,5<br>(0;1,0)       | 1,0<br>(0;3,0)      |
| Extent Normal myocardium | 98,0<br>(87,0;10,0) | 80,5<br>(66,5;10,0) | 94,5<br>(75,5;100,0) | 91,0<br>(82,0;98,0) |
| Extent Fixed defect      | 0<br>(0;0,5)        | 0<br>(0;3,5)        | 0<br>(0;1,0)         | 0<br>(0;2,5)        |
| Extent Reversible defect | 1,0<br>(0;6,0)      | 16,5<br>(0;33,0)    | 4,0<br>(0;15,0)      | 9,0<br>(1,0;11,0)   |

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. SSS – нарушение перфузии на нагрузке; Stress Extent – площадь дефекта перфузии на нагрузке; SRS – нарушение перфузии; Rest Extent – площадь дефекта перфузии в условиях покоя; SDS – разница SSS-SRS; Extent Normal myocardium – площадь интактного миокарда; Extent Fixed defect – площадь стабильного дефекта; Extent Reversible defect – площадь преходящего дефекта перфузии.

При попиксельном анализе полярных карт перфузия большей части миокарда ЛЖ (91%) была в пределах нормы, стабильных дефектов перфузии не наблюдалось, преходящий дефект перфузии составил 9%. Необходимо отметить, что преходящие дефекты были более выражены в бассейне огибающей артерии – 16,5 (0; 33,0)% по сравнению с ПНА – 1,0 (0; 6,0)% и ПКА – 4,0 (0; 15,0)%. Обращают на себя внимание достаточно небольшие размеры дефектов перфузии, что более вероятно связано с преобладанием в данной группе числа пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий по данным ФКР. Определенное влияние на уменьшение размера дефекта перфузии может оказать КТ-коррекция аттенуации излучения, которую мы использовали в нашем исследовании. В исследовании Kennedy J.A. et al. [150] было показано, что проведение такого рода коррекции ослабления значительно снижает средние значения SSS и SRS.

## Анализ данных динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

При анализе данных динамической ОФЭКТ было выявлено, что большая часть сцинтиграфических показателей не подчиняется нормальному закону распределения. В связи с этим данные были представлены в виде медианы и межквартильного размаха – М (Q25; Q75) (приложение 1).

Показатель глобального коронарного кровотока в условиях покоя составил 0,39 мл/мин/г; на фоне фармакологического стресс-теста 0,675 мл/мин/г. Медианное значение резерва миокардиального кровотока составило 1,775, а абсолютная разница кровотоков 0,27 мл/мин/г. Более подробная характеристика данной группы представлена в таблице 17.

Таблица 17. Характеристика пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий по данным динамической ОФЭКТ

|                              | ПНА                   | ОА                    | ПКА                   | Глобальный            |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| КК нагрузка (мл/мин/г)       | 0,62<br>(0,45;0,91)   | 0,875<br>(0,54;0,975) | 0,615<br>(0,465;0,85) | 0,675<br>(0,555;0,79) |
| КК покой (мл/мин/г)          | 0,375<br>(0,3;0,62)   | 0,42<br>(0,3;0,67)    | 0,36<br>(0,3;0,5)     | 0,39<br>(0,3;0,535)   |
| РМК                          | 1,795<br>(1,395;2,11) | 1,87<br>(1,42;2,715)  | 1,81<br>(1,06;2,21)   | 1,775<br>(1,35;2,24)  |
| Абсолютный РМК<br>(мл/мин/г) | 0,27<br>(0,15;0,39)   | 0,37<br>(0,16;0,68)   | 0,345<br>(0,025;0,47) | 0,27<br>(0,16;0,455)  |

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – Огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток.

Глобальный и регионарный кровоток на фоне максимальной гиперемии, индуцированной внутривенным введением фармакологического стресс-агента, был достоверно выше в сравнении с таковым в условиях покоя (таблица 18).

Таблица 18. Сравнение показателей коронарного кровотока на фоне фармакологического стресс-тест и в условиях покоя

|                           | ПНА  |         | ОА  |          | ПКА  |          | Глобальный |          |
|---------------------------|------|---------|-----|----------|------|----------|------------|----------|
|                           | Z    | p       | Z   | p        | Z    | p        | Z          | p        |
| КК нагрузка –<br>КК покой | 3,67 | 0,0002* | 4,6 | <0,0001* | 3,96 | <0,0001* | 4,26       | <0,0001* |

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. Z – критерий Вилкоксона; \*\* – статистически значимые различия,  $p < 0,01$ .

### *Взаимосвязь между показателем инвазивного фракционного коронарного резерва и данными динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии*

Как было указано выше, в зависимости от значения показателя фракционного коронарного резерва данная когорта пациентов была подразделена на две подгруппы: 1 – с наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий; и 2 – без таковых. У пациентов каждой подгруппы была оценена как глобальная, так и регионарная (в бассейне стенозированной коронарной артерии), перфузия миокарда. Также были определены глобальные и регионарные показатели коронарного кровотока, резерва миокардиального кровообращения (абсолютного и относительного) и среднее значение ФКР для каждой группы пациентов. Закон распределения данных не являлся нормальным, в связи с чем все данные были представлены в виде М (Q25; Q75) исключением явился показатель ФКР, который представлен в виде среднего и среднеквадратичного отклонения (приложение 1).

Среднее значение фракционного коронарного резерва в группе с функционально незначимыми стенозами коронарных артерий составило  $0,85 \pm 0,075$  при выборе пограничного значения  $\geq 0,75$  и  $0,89 \pm 0,06$  – при ФКР  $> 0,8$ . Гемодинамически значимые стенозы характеризовались меньшим значением данного инвазивного показателя  $0,65 \pm 0,09$  для FFR  $< 0,75$  и  $0,72 \pm 0,08$  для FFR  $\leq 0,8$ .

Коронарный кровоток в условиях покоя в исследуемых подгруппах статистически значимо не различался, независимо от выбора точки разделения. Однако показатель КК на фоне фармакологического стресс-теста был значимо ниже в группе с гемодинамически значимыми, по данным ФКР, стенозами коронарных артерий (таблица 19). Такое различие было справедливо как для глобального коронарного кровотока, так и для КК в бассейне стенозированной артерии. Отсутствие значимых различий показателя коронарного кровотока в условиях функционального покоя и их

появление на фоне фармакологической нагрузки соответствует патогенезу стенокардии напряжения, так как именно в условиях фармакологической нагрузки наличие стенозов КА приводит к неоднородности миокардиального кровотока [68]. Данное заключение подкрепляется также тем, что у всех пациентов данной группы появление болей было связано с физической нагрузкой (таблица 2). Снижение показателей резерва миокардиального кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца, в большей степени, связано с уменьшением стресс-индуцированного коронарного кровотока. Большинство работ по данной тематике были проведены с использованием ПЭТ методик с различными трейсерами ( $^{15}\text{O}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{13}\text{N}$ ).

Таблица 19. Данные динамической ОФЭКТ и классической перфузионной сцинтиграфии миокарда в группе пациентов с гемодинамически значимыми и функционально незначимыми стенозами коронарных артерий в зависимости от выбора пограничной величины ФКР

|                                       | M (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> ) |                      |                  |                      |                     |                    |
|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|------------------|----------------------|---------------------|--------------------|
|                                       | FFR ≥ 0,75<br>(n=23)                  | FFR < 0,75<br>(n=6)  | M-U / p          | FFR > 0,8<br>(n=15)  | FFR ≤ 0,8<br>(n=14) | M-U / p            |
| Регионарный КК нагрузка (мл/мин/г)    | 0,79<br>(0,57;1,31)                   | 0,39<br>(0,34;0,54)  | 19,5 /<br>0,005  | 0,83<br>(0,65;1,36)  | 0,52<br>(0,36;0,7)  | 36,0 /<br>0,002    |
| Глобальный КК нагрузка (мл/мин/г)     | 0,68<br>(0,58;1,47)                   | 0,51<br>(0,33;0,71)  | 31,5 /<br>0,041  | 0,77<br>(0,67;1,47)  | 0,57<br>(0,42;0,71) | 40,5 /<br>0,004    |
| Регионарный КК покой (мл/мин/г)       | 0,37<br>(0,26;0,66)                   | 0,395<br>(0,33;0,45) | 67 /<br>0,937    | 0,37<br>(0,25;0,66)  | 0,4<br>(0,33;0,61)  | 103,5 /<br>0,949   |
| Глобальный КК покой (мл/мин/г)        | 0,37<br>(0,33;0,66)                   | 0,48<br>(0,33;0,53)  | 68 /<br>0,979    | 0,36<br>(0,24;0,66)  | 0,48<br>(0,33;0,53) | 102,5 /<br>0,915   |
| Регионарный РМК                       | 2,05<br>(1,49;2,50)                   | 1,16<br>(0,95;1,33)  | 17 /<br>0,004*   | 2,08<br>(1,88;2,61)  | 1,39<br>(0,97;1,78) | 26,0 /<br>0,0003** |
| Глобальный РМК                        | 1,94<br>(1,59;2,33)                   | 1,195<br>(0,69;1,47) | 21,5 /<br>0,008* | 2,24<br>(1,75;2,810) | 1,35<br>(1,04;1,8)  | 26,5 /<br>0,0003** |
| Регионарный абсолютный РМК (мл/мин/г) | 0,37<br>(0,19;0,67)                   | 0,05<br>(-0,03;0,12) | 18 /<br>0,004*   | 0,43<br>(0,32;0,7)   | 0,12<br>(0,01;0,27) | 22,0 /<br>0,0001** |
| Глобальный абсолютный РМК             | 0,43<br>(0,22;0,71)                   | 0,08(-<br>0,15;0,18) | 18,5 /<br>0,004* | 0,44<br>(0,27;0,81)  | 0,16<br>(0,02;0,27) | 22,5 /<br>0,0001** |
| Регионарный SSS                       | 1,0<br>(0;2,0)                        | 1,0<br>(0,0;4,0)     | 61 /<br>0,694    | 1,0<br>(0;2,0)       | 1,0<br>(0;3,0)      | 96,5 /<br>0,715    |
| Регионарный Stress Extent             | 1,0<br>(0;9,0)                        | 27,5<br>(7,0;41,0)   | 21,5 /<br>0,008* | 1,0<br>(0,0;9,0)     | 5,5<br>(0,0;28,0)   | 75,5 /<br>0,201    |
| Глобальный SSS                        | 3,0<br>(2,0;4,0)                      | 5,0<br>(3,0;6,0)     | 35,5 /<br>0,071  | 2,0<br>(2,0;3,0)     | 5,0<br>(3,0;7,0)    | 51,5 /<br>0,018*   |
| Глобальный Stress Extent              | 6,0<br>(1,0;12,0)                     | 24,5<br>(12,0;31,0)  | 20,5 /<br>0,006* | 6,0<br>(1,0;9,0)     | 18,0<br>(9,0;31,0)  | 48,0 /<br>0,012*   |
| Регионарный SRS                       | 1,0<br>(0;2,0)                        | 0,5<br>(0;3,0)       | 66/ 0,896        | 1,0<br>(0;2,0)       | 0<br>(0;2,0)        | 92,5/<br>0,591     |
| Регионарный Rest Extent               | 5,0<br>(0;19,0)                       | 12,5<br>(2,0;25,0)   | 50/ 0,328        | 13,0<br>(0,0;19,0)   | 4,5<br>(1,0;17,0)   | 92,0/<br>0,591     |

|                                      | M (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> ) |                     |                  |                      |                      |                  |
|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|------------------|----------------------|----------------------|------------------|
|                                      | FFR ≥ 0,75<br>(n=23)                  | FFR < 0,75<br>(n=6) | M-U / p          | FFR > 0,8<br>(n=15)  | FFR ≤ 0,8<br>(n=14)  | M-U / p          |
| Глобальный SRS                       | 2,0<br>(1,0;4,0)                      | 4,0<br>(2,0;8,0)    | 52 /<br>0,384    | 2,0<br>(1,0;3,0)     | 2,5<br>(1,0;6,0)     | 89,5/<br>0,505   |
| Глобальный Rest Extent               | 11,0<br>(2,0;15,0)                    | 14,0<br>(7,0;30,0)  | 44/ 0,193        | 11,0<br>(2,0;17,0)   | 13,0<br>(7,0;15,0)   | 86,0/<br>0,425   |
| Регионарный SDS                      | 0<br>(0;1,0)                          | 0,5<br>(0;2,0)      | 53,0 /<br>0,414  | 0<br>(0;0)           | 0,5<br>(0,0;1,0)     | 74,0/<br>0,186   |
| Регионарный Extent Normal myocardium | 99,0<br>(91,0;101,0)                  | 72,5<br>(59,0;93,0) | 21,5 /<br>0,078  | 99,0<br>(91,0;100,0) | 94,5<br>(72,0;100,0) | 75,5/<br>0,201   |
| Регионарный Extent Fixed defect      | 0<br>(0;0)                            | 2,0<br>(0;17,0)     | 42,0 /<br>0,158  | 0<br>(0;1,0)         | 0<br>(0;0)           | 10,0/<br>0,847   |
| Регионарный Extent Reversible defect | 0<br>(0;6,0)                          | 12,0<br>(3,0;33,0)  | 29,0 /<br>0,031* | 0<br>(0;6,0)         | 3,5<br>(0;17,0)      | 78,0 /<br>0,252  |
| Глобальный SDS                       | 1,0<br>(0;3,0)                        | 2,5<br>(1,0;3,0)    | 43,5 /<br>0,214  | 1,0<br>(0;2,0)       | 2,5<br>(1,0;4,0)     | 56,0 /<br>0,056  |
| Глобальный Extent Normal myocardium  | 94,0<br>(88,0;99,0)                   | 75,5<br>(69,0;88,0) | 20,5 /<br>0,044* | 94,0<br>(91,0;99,0)  | 82,0<br>(69,0;91,0)  | 48,0 /<br>0,012* |
| Глобальный Extent Fixed defect       | 0<br>(0;2,0)                          | 4,0<br>(0;20,0)     | 51,5 /<br>0,356  | 0<br>(0;2,0)         | 0,5<br>(0,0;8,0)     | 83,0 /<br>0,354  |
| Глобальный Extent Reversible defect  | 5,0<br>(1,0;10,0)                     | 11,0<br>(10,0;12,0) | 26,0 /<br>0,019* | 4,0<br>(1,0;9,0)     | 10,5<br>(9,0;14,0)   | 55,5 /<br>0,029* |

Примечание: SSS – нарушение перфузии на нагрузке; Stress Extent – площадь дефекта перфузии на нагрузке; SRS – нарушение перфузии; Rest Extent – площадь дефекта перфузии в условиях покоя; SDS – разница SSS-SRS; Extent Normal myocardium - площадь интактного миокарда; Extent Fixed defect – площадь стабильного дефекта; Extent Reversible defect – площадь преходящего дефекта перфузии; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток; М-U – показатель статистики Манна-Уитни; статистически значимые различия, \*– p<0,05; \*\*–p<0,01.

В исследовании Cuocolo A. et al. [52], посвященном оценке коронарного кровотока и миокардиального резерва с помощью ПЭТ с <sup>82</sup>Rb было продемонстрировано снижение стресс-индуцированного КК и РМК в сосудах с наличием стенозов >50%, по сравнению с интактными коронарными артериями. Среднее значение коронарного кровотока в условиях покоя, на фоне фармакологического стресс-теста, а также резерва миокардиального кровотока составили 0,63±0,2 мл/мин/г; 1,01±0,5 мл/мин/г; 1,56±0,6 – для пораженных КА и 0,82±0,3 мл/мин/г; 1,75±0,6 мл/мин/г; 2,38±0,7 – для интактных сосудов.

Нами были выявлены статистически значимые различия показателей РМК (абсолютного и относительного) между исследуемыми группами, причем это не зависело от выбора пограничного значения ФКР. Надо сказать, что группа пациентов с функционально незначимым атеросклеротическим

поражением КА характеризовалась более высокими значениями относительного и абсолютного РМК, как глобального, так и регионального (таблица 19). Сходные результаты были получены группой авторов под руководством Simona Ben-Haim [126], которые оценивали резерв миокардиального кровотока с помощью динамической ОФЭКТ сердца при различной степени выраженности стеноза коронарных артерий. В указанной работе было показано, что значение РМК было достоверно ниже в сосудистых бассейнах, связанных с обструктивным поражением КА (>50%), чем в условно интактных сосудистых регионах – 1,11 (1,01; 1,21) и 1,30 (1,12; 1,67), соответственно. В исследовании группы авторов под руководством Mochizuki T. [68] было продемонстрировано снижение показателей стресс-индуцированного коронарного кровотока и резерва миокардиального кровотока полученных при помощи ПЭТ с  $^{13}\text{N}$ -аммонием в сосудистых регионах с наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (по данным ФКР). При этом величины данных показателей составили  $1,67 \pm 0,54$  мл/мин/г и  $1,85 \pm 0,69$  для сосудистых регионов с  $\text{ФКР} \leq 0,8$  и  $2,19 \pm 0,52$  мл/мин/г и  $2,38 \pm 0,69$  для сосудов с функционально незначимыми стенозами. В нашем исследовании были получены сходные результаты, говорящие о диагностически важном значении снижения показателей коронарного кровотока и миокардиального резерва в оценке гемодинамической значимости стенозов КА.

Необходимость оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий в клинической практике наглядно продемонстрирована в многоцентровом исследовании FAME [85]. Эта работа была посвящена сравнению исходов реваскуляризации миокарда ЛЖ, решение о целесообразности которой, принималось на основании степени анатомического сужения КА или величины ФКР. Оказалось, что тактика лечения пациентов с ИБС, основанная на данных ФКР, привела к значительному снижению неблагоприятных сердечных событий через 2 года после лечения по сравнению с только ангиографической оценкой

атеросклеротических изменений коронарного русла. В период наблюдений с 2 до 5 лет риски для обеих групп развивались аналогичным образом. При этом в группе пациентов, тактика лечения которых основывалась на результатах ФКР, количество стентированных артерий было достоверно меньше. Авторами был сделан вывод о том, что оценка гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий должна применяться в рутинной клинической практике и войти в стандарт лечения пациентов со стабильным течением ИБС.

В нашей работе, при сравнении данных перфузионной сцинтиграфии миокарда были обнаружены различия между подгруппами по показателям, отражающим микроциркуляторные нарушения в условиях нагрузочного стресс-теста (таблица 19). Из сцинтиграфических параметров, рассчитываемых при визуальной оценке перфузионных изображений сердца, существенное значение для определения значимости коронарных стенозов имел только глобальный SSS (при выборе пограничного значения ФКР  $> 0,8$ ).

Для оценки взаимосвязи сцинтиграфических данных с показателем инвазивного фракционного резерва коронарного кровотока был проведен корреляционный анализ (таблица 20).

Таблица 20. Корреляционный анализ данных динамической ОФЭКТ, ПСМ и инвазивного показателя ФКР

| Показатели                          | Фракционный коронарный резерв |
|-------------------------------------|-------------------------------|
| Регионарный КК (нагрузка)           | $r=0,68^*$                    |
| Глобальный КК (нагрузка)            | $r=0,65^*$                    |
| Регионарный РМК                     | $r=0,7^*$                     |
| Глобальный РМК                      | $r=0,68^*$                    |
| Регионарный абсолютный РМК          | $r=0,79^*$                    |
| Глобальный абсолютный РМК           | $r=0,78^*$                    |
| Глобальный SSS                      | $r=-0,52^*$                   |
| Глобальный Stress Extent            | $r=-0,6^*$                    |
| Глобальный Extent Reversible defect | $r=-0,54^*$                   |

Примечание: SSS – нарушение перфузии на нагрузке; Stress Extent – площадь дефекта перфузии на нагрузке; SRS – нарушение перфузии; Rest Extent – площадь дефекта перфузии в условиях покоя; SDS – разница SSS-SRS; Extent Normal myocardium – площадь интактного миокарда; Extent Fixed defect – площадь стабильного дефекта; Extent Reversible defect – площадь преходящего дефекта перфузии; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток. \* – статистически значимые различия,  $p<0,01$ .

Нами была выявлена средней силы корреляционная взаимосвязь между показателем фракционного коронарного резерва с показателями динамической ОФЭКТ (коронарный кровоток в условиях нагрузки, абсолютный и относительный резерв миокардиального кровотока). Такая взаимосвязь характерна как для глобальных, так и для регионарных показателей динамической ОФЭКТ. Графическое изображение результатов корреляционного анализа представлено на рисунке 11.

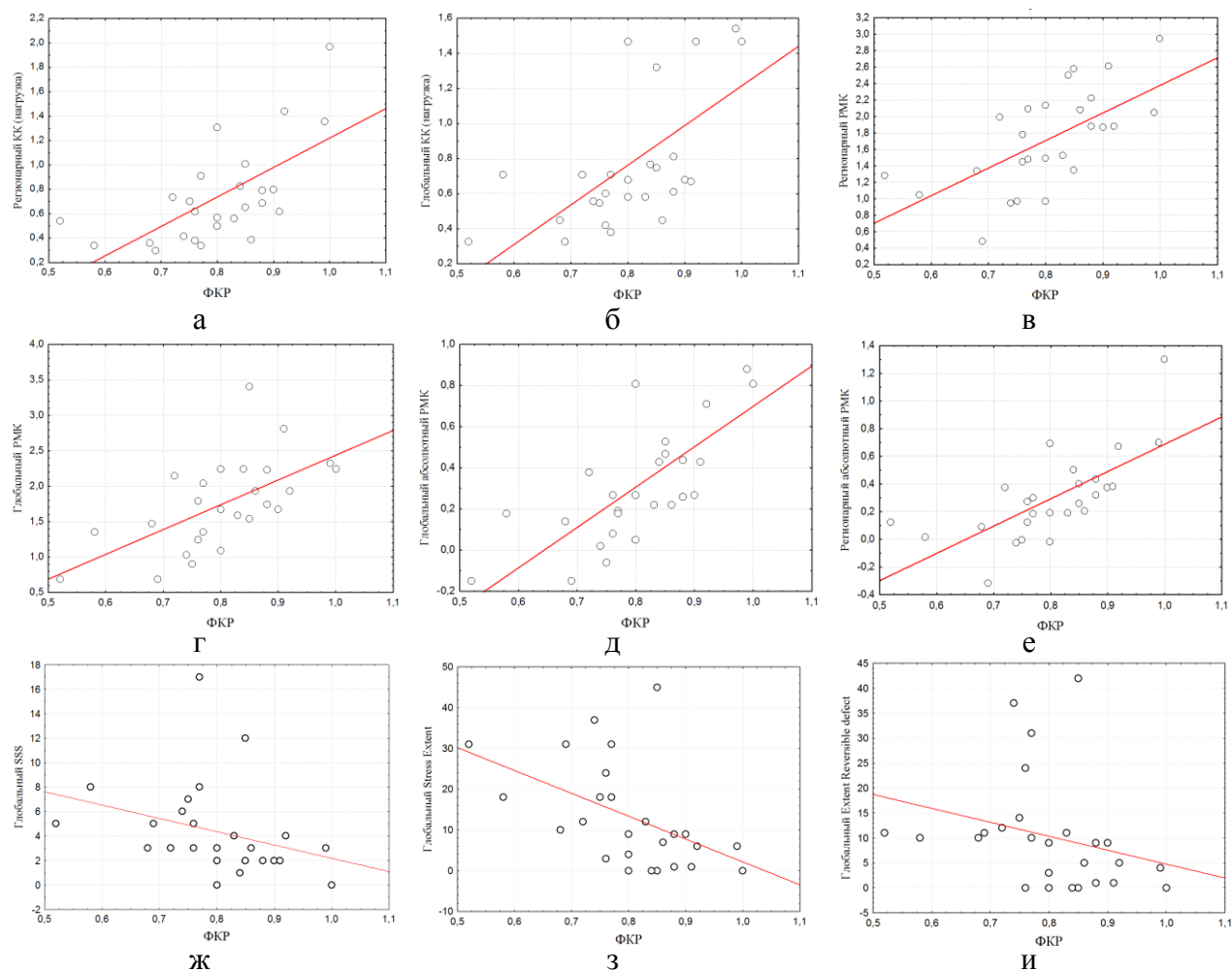


Рисунок 11. Графическое представление результатов корреляционного анализа данных динамической ОФЭКТ, ПСМ и инвазивного показателя ФКР; а – между показателями ФКР и стресс-индуцированным регионарным КК РМК; б – между показателями ФКР и стресс-индуцированным глобальным КК; в – между показателями ФКР и регионарным РМК; г – между показателями ФКР и глобальным РМК; д – между показателями ФКР и регионарным абсолютным РМК; е – между показателями ФКР и глобальным абсолютным РМК; ж – между показателями ФКР и глобальным SSS; з – между показателями ФКР и глобальным Stress Extent; и – между показателями ФКР и регионарным Extent Reversible defect; Примечание: SSS – нарушение перфузии на нагрузке; Stress Extent – площадь дефекта перфузии на нагрузке; Extent Reversible defect – площадь преходящего дефекта перфузии; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток; ФКР – фракционный резерв кровотока.

Также, статистически значимая обратная корреляция была выявлена между ФКР и показателями перфузионной сцинтиграфии миокарда (Глобальный SSS, Глобальный Stress Extent, региональный Extent Reversible defect), однако эта взаимосвязь носила более слабый характер (таблица 20).

Сходные результаты были получены в упомянутом выше исследовании Miyagawa M. и соавторов [76]. В работе был также проведен сравнительный анализ регионарного резерва миокардиального кровотока с данными ФКР. Авторами была обнаружена средней силы корреляционная взаимосвязь между исследуемыми показателями ( $r=0,567$ ,  $p=0,0003$ ).

Для определения диагностической информативности динамической ОФЭКТ в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий нами был проведен ROC-анализ (таблицы 21,22).

Первоначально, пограничное значение ФКР  $<0,75$  было определено в исследовании DEFER и подтверждено в нескольких других исследованиях [101, 119, 156, 158]. Однако позднее, в исследованиях FAME и FAME2 была указана величина  $\leq 0,8$ . Существование, на данный момент, двух пограничных значений фракционного коронарного резерва может приводить к неоднозначности в выборе тактики лечения [84], при попадании величины ФКР в т. н. «серую зону»  $0,75-0,8$ . В свою очередь, это обуславливает значительную вариабельность полученных нами результатов.

Таблица 21. Результаты ROC-анализа данных динамической ОФЭКТ и ПСМ при выборе граничного значения ФКР  $<0,75$

|                                       | AUC   | COP         | Se    | Sp    | p         |
|---------------------------------------|-------|-------------|-------|-------|-----------|
| Регионарный РМК                       | 0,877 | $\leq 1,33$ | 83,33 | 91,30 | $<0,0001$ |
| Регионарный абсолютный РМК (мл/мин/г) | 0,870 | $\leq 0,12$ | 83,33 | 86,96 | $<0,0001$ |
| Регионарный КК, нагрузка (мл/мин/г)   | 0,859 | $\leq 0,54$ | 83,33 | 82,61 | $<0,0001$ |
| Глобальный SSS                        | 0,743 | $>4$        | 66,70 | 78,30 | 0,009     |
| Глобальный SDS                        | 0,616 | $>1$        | 33,33 | 91,30 | 0,37      |

Примечание: SSS – нарушение перфузии на нагрузке; SDS – разница SSS-SRS; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток; ФКР – фракционный резерв кровотока. AUC площадь под RO – кривой; COP – cut off point (оптимальное пограничное значение показателя); Se – чувствительность; Sp – специфичность; p – уровень значимости.

Таблица 22. Результаты ROC-анализа данных динамической ОФЭКТ и ПСМ при выборе граничного значения ФКР  $\leq 0,8$

|                                       | AUC   | COP         | Se    | Sp    | p         |
|---------------------------------------|-------|-------------|-------|-------|-----------|
| Регионарный РМК                       | 0,876 | $\leq 1,78$ | 78,57 | 86,67 | $<0,0001$ |
| Регионарный абсолютный РМК (мл/мин/г) | 0,895 | $\leq 0,3$  | 85,71 | 80,00 | $<0,0001$ |
| Регионарный КК, нагрузка (мл/мин/г)   | 0,829 | $\leq 0,74$ | 85,71 | 66,67 | $<0,0001$ |
| Глобальный SSS                        | 0,755 | $>4$        | 57,14 | 93,33 | 0,0074    |
| Глобальный SDS                        | 0,648 | $>0$        | 50,00 | 80,00 | 0,1       |

Примечание: SSS – нарушение перфузии на нагрузке; SDS – разница SSS-SRS; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток; ФКР – фракционный резерв кровотока. AUC площадь под RO – кривой; COP - cut off point (оптимальное пограничное значение показателя); Se – чувствительность; Sp – специфичность; p – уровень значимости.

Однако показатели динамической ОФЭКТ по сравнению с полуколичественными индексами определяемыми при проведении классической перфузионной сцинтиграфии миокарда имели более высокие величины чувствительности и специфичности в не зависимости от пограничного значения ФКР. При этом максимальную информативность в идентификации гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий продемонстрировали показатели относительного и абсолютного резерва миокардиального кровотока. Сходные результаты были получены научным коллективом под руководством Bouallègue В. [144]. Чувствительность и специфичность показателя РМК (пограничное значение  $> 2$ ) определенного при помощи динамической ОФЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмином в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий составила 89% и 82%, соответственно. Более высокое пограничное значение полученной в данном исследовании, по сравнению с нашими результатами, более вероятно, связаны с использованием различных радионуклидных трейсеров.

В дальнейшем был проведен сравнительный ROC-анализ между показателями динамической ОФЭКТ и наиболее часто используемыми индексами перфузионной сцинтиграфии миокарда (таблицы 23, 24).

Таблица 23. Результаты сравнительного ROC-анализа данных динамической ОФЭКТ и ПСМ при выборе граничного значения ФКР <0,75

|                                       | Глобальный SSS | Глобальный SDS |
|---------------------------------------|----------------|----------------|
|                                       | Z/p            | Z/p            |
| Регионарный РМК                       | 1,489/0,04*    | 2,04/0,03*     |
| Регионарный абсолютный РМК (мл/мин/г) | 1,42/0,04*     | 1,99/0,03*     |
| Регионарный КК, нагрузка (мл/мин/г)   | 1,19/0,045     | 1,8/0,041*     |

Примечание: SSS – нарушение перфузии на нагрузке; SDS – разница SSS-SRS; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток; Z – показатель Z-статистики; p – уровень значимости; статистически значимые различия, \*– p<0,05.

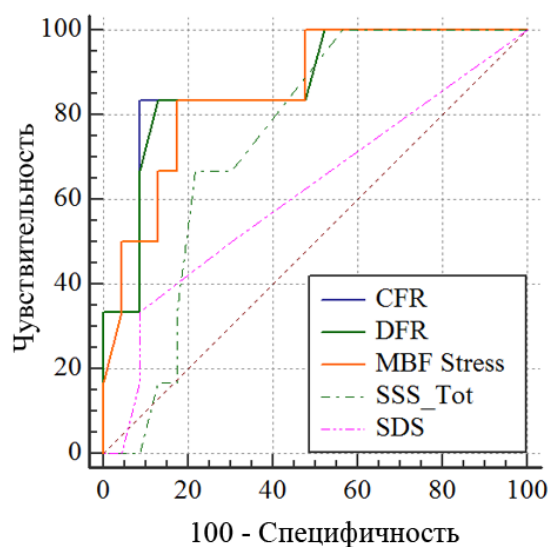
Таблица 24. Результаты сравнительного ROC-анализа данных динамической ОФЭКТ и ПСМ при выборе граничного значения ФКР≤0,8

|                                       | Глобальный SSS | Глобальный SDS |
|---------------------------------------|----------------|----------------|
|                                       | Z/p            | Z/p            |
| Регионарный РМК                       | 1,5/0,42       | 2,3/0,02*      |
| Регионарный абсолютный РМК (мл/мин/г) | 1,8/0,4        | 2,7/0,006**    |
| Регионарный КК, нагрузка (мл/мин/г)   | 1,69/0,41      | 1,89/0,048     |

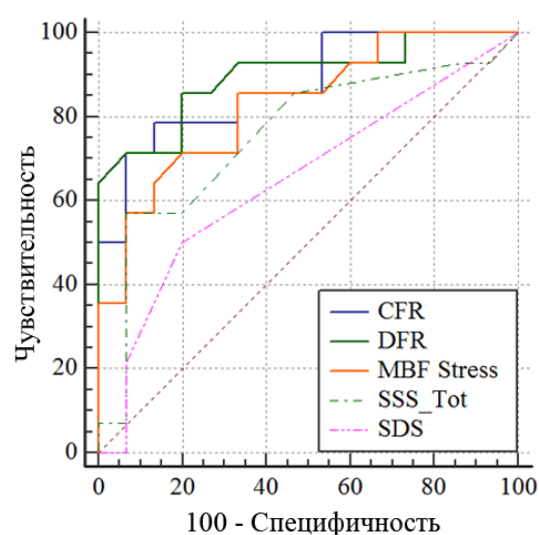
Примечание: SSS – нарушение перфузии на нагрузке; SDS – разница SSS-SRS; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток; Z – показатель Z-статистики; p – уровень значимости; статистически значимые различия, \*– p<0,05; \*\*– p<0,01.

По результатам проведенного сравнительного ROC-анализа было выявлено наличие достоверных различий между показателями динамической ОФЭКТ и индексами классической ПСМ (таблицы 23, 24; рисунок 12).

Согласно полученным результатам, на наш взгляд, более логичным и диагностически информативным для оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий является определение регионарного резерва миокардиального кровотока, абсолютной разницы кровотоков на фоне нагрузочной пробы и в условиях покоя, а также абсолютных показателей кровотока на фоне нагрузочной пробы в бассейне стенозированной коронарной артерии.



а



б

Рисунок 12. Графическое представление результатов сравнительного ROC-анализа данных динамической ОФЭКТ и ПСМ при выборе граничного значения ФКР  $\leq 0,75$  – а; при выборе граничного значения ФКР  $\leq 0,8$  – б

В недавно проведенном исследовании WATERDAY [81], посвященном сравнению резерва миокардиального кровотока определенного при помощи динамической ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ и  $^{15}\text{O}$ -ПЭТ с показателем фракционного коронарного резерва, авторами были получены сходные значения чувствительности и специфичности скинтиграфического показателя РМК в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий – 58,3% и 84,6%, соответственно (при ФКР  $\leq 0,8$ ). В нашем исследовании эти показатели составили 78,6% и 86,7 соответственно. Интересные результаты были получены данной группой ученых при сравнении показателей коронарного кровотока и резерва миокардиального кровотока, определенных при помощи ПЭТ и динамической ОФЭКТ. В этих исследованиях, была показана сильная корреляционная взаимосвязь между измеряемыми показателями – 0,83 для КК (нагрузка) и 0,75 для РМК ( $p < 0,001$ ).

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о том, что для определения гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий у больных ИБС и наличием пограничных стенозов коронарных артерий предпочтительна количественная оценка коронарного кровотока и миокардиального резерва. Эти данные в наибольшей степени взаимосвязаны

с результатами инвазивного (при помощи ФКР) и неинвазивного (по данным ПЭТ) определения ишемии миокарда.

## **Клинический случай 2**

*Пациент Ш., 56 лет.*

Поступил в плановом порядке в отделение сердечной недостаточности НИИ кардиологии, Томского НИМЦ 19.03.2015 г. Предъявлял жалобы на одышку смешанного характера и давящие боли в левой половине грудной клетки, возникающие при умеренных физических нагрузках. Повышение артериального давления до 180/100 мм рт.ст.

Появление болей в области сердца стал отмечать с февраля 2011 года. Боли возникали во время физической нагрузки и купировались самостоятельно, в покое. В мае 2011 года проходил обследование и лечение в НИИ кардиологии (г. Томск), где был поставлен диагноз ишемической болезни сердца и установлены стенты в переднюю нисходящую артерию и диагональную артерию. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии. В ноябре 2014 года пациент почувствовал ухудшение состояния, увеличение частоты и усиление болей в области сердца, которые купировались приемом НТГ, в покое. С 04.12.2014 по 11.12.2014 гг. проходил обследование и лечение в кардиологическом отделении ОГАУЗ «ТОКБ» (г. Томск) с диагнозом ИБС: прогрессирующая стенокардия. Во время госпитализации пациенту была проведена операция: баллонная дилатация и стентирование правой коронарной артерии. Был вызван на госпитализацию в НИИ кардиологии 19.03.2015 г.

Дистанция теста шестиминутной ходьбы составила 350 м. Рост 177 см, вес 80 кг, ИМТ 27 кг/м<sup>2</sup>. Не курит. Семейный анамнез: отягощен: у отца ИБС, ГБ с 45 лет. Среднее значение АД в стационаре: левая рука – 130/90 мм рт. ст., правая рука – 130/90 мм рт. ст., ЧСС – 78 в мин.

*Данные электрокардиографического исследования покоя.*

От 19.03.2015 г.: ритм синусовый, правильный, ЧСС 68. Нормальная ЭКГ.

*Данные общего и биохимического анализов крови.*

Общий анализ крови от 20.03.2015 г.: лейкоциты –  $8,4/10^9$ ; нейтрофилы – 56,6; эритроциты –  $4,66/10^{12}$ ; гемоглобин – 146; СОЭ – 2.

Биохимическое исследование крови 20.03.2015г.: глюкоза 4,2 ммоль/л; креатинин 91 мкмоль/л; мочевины 4,4 ммоль/л; АЛТ 26 Ед/л; АСТ 20 Ед/л; тропонин I 0,009 нг/мл (норма < 0,02); КФК 429 Ед/л, КФК МВ 16 Ед/л; холестерин 4,2 ммоль/л, ТГ 0,75 ммоль/л.

*Данные ультразвукового исследования сердца*

От 20.03.2015 г: исходное состояние: конечный диастолический объем 132 мл; конечный систолический объем 50 мл; фракция выброса ЛЖ 60%; ударный объем 82 мл; минутный объем кровотока 5,5 л/мин; сердечный индекс  $2,4 \text{ л/мин/м}^2$ . Камеры не увеличены. Стенки ЛЖ не утолщены. Сократимость ЛЖ не снижена. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Фиброзное кольцо и створки аортального клапана плотные. Митральная регургитация 1 ст., створки уплотнены. Диастолическая дисфункция ЛЖ. Перикард не изменен, жидкости нет.

*Данные велоэргометрического исследования.*

От 25.03.2015г.: ответ ЧСС и АД на нагрузку адекватный. Боли в области груди во время выполнения теста не выявлено. Аритмии, изменений сегмента ST не выявлено. Функциональная способность умеренно снижена.

Данные проведенных исследований не объясняли ухудшение клинического состояния пациента. Было решено провести перфузионную сцинтиграфию миокарда и динамическую ОФЭКТ сердца.

*Данные радионуклидных методов исследования:*

Данные перфузионной сцинтиграфии миокарда, от 02.04.2015 г.: на фоне нагрузочного стресс-теста (в/в инфузия АТФ в течение 4 мин, дозировкой  $140 \text{ мкг/кг/мин}$ ) определяются незначительных размеров зоны легкого снижения аккумуляции радиофармпрепарата в апикальных и средних

Данные динамической ОФЭКТ миокарда с определением резерва миокардиального кровотока, от 02.04.2015 г.: определяется снижение резерва миокардиального кровотока в бассейнах передней нисходящей артерии до 1,33. Референтное значение  $>1,78$  (для пограничного ФКР  $\leq 0,8$ ), или  $> 1,33$  (для пограничного ФКР  $< 0,75$ ) (рисунок 136).

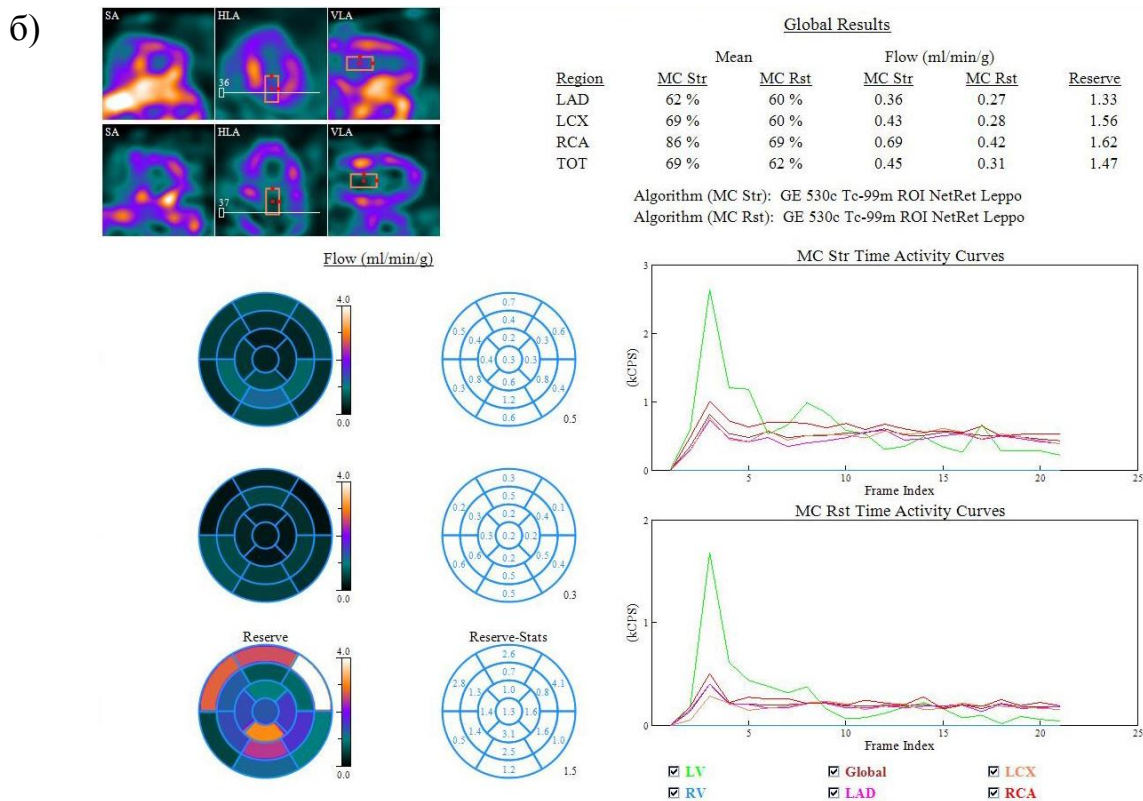


Рисунок 13. Данные радионуклидных методов исследования: а) перфузионной сцинтиграфии миокарда и б) динамической ОФЭКТ с определением резерва миокардиального кровотока

По данным классической перфузионной сцинтиграфии миокарда достоверных признаков наличия ишемии миокарда ЛЖ не выявлено. Однако по результатам динамической ОФЭКТ у пациента имеют место признаки наличия гемодинамически значимого стеноза в бассейне передней нисходящей артерии. Исходя из этого, было принято решение о проведении инвазивной коронарной ангиографии с оценкой фракционного резерва кровотока.

*Данные инвазивной коронарной ангиографии.*

От 27.02.2015 г.: тип кровообращения – левый. Ствол ЛКА не сужен. В передней нисходящей артерии, I диагональной артерии, правой коронарной артерии визуализируются стенты – проходимы, сужений не выявлено. Определяются стенозы: <50% в ср/3 правой коронарной артерии и устье огибающей артерии; 70% – в д/3 передней нисходящей артерии. Значение фракционного коронарного резерва для стеноза в д/3 ПНА составило 0,54 (рисунок 14).

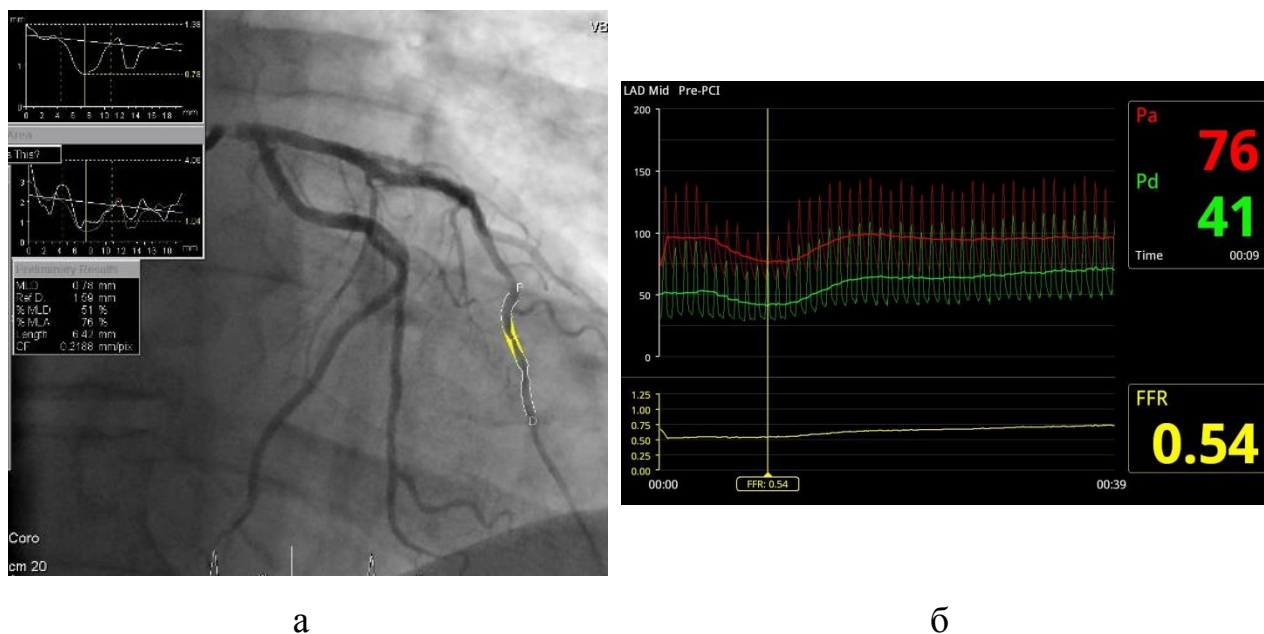


Рисунок 14. Данные инвазивной коронарной ангиографии с определением фракционного коронарного резерва (FFR). а – ангиографическое изображение коронарных артерий в правой краниальной косой проекции, желтым цветом обозначен участок стеноза КА; б – результат определения ФКР в данном участке стеноза венечного сосуда

По данным инвазивного ФКР был определен гемодинамически значимый стеноз в ПНА, пациенту было выполнено стентирование.

Таким образом, пациенту был выставлен диагноз:

Основное заболевание: Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения II ФК. Атеросклероз коронарных артерий. Стентирование передней нисходящей артерии, диагональной артерии (2011 г.); правой коронарной артерии (2014 г.). Хроническая сердечная недостаточность IФК II по NYHA

Фоновое: Гипертоническая болезнь III стадии, степень АГ до 3, риск 4. Сахарный диабет 2 тип, компенсация.

Приведенный пример наглядно демонстрирует большую ассоциацию количественных данных динамической ОФЭКТ сердца, по сравнению с полуколичественными индексами ПСМ миокарда.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца, по данным Всемирной организации здравоохранения, является ведущей причиной смерти среди трудоспособного населения во всем мире [1].

Согласно последним рекомендациям Российского и Европейского кардиологических обществ перфузионная сцинтиграфия занимает одну из ключевых позиций в диагностике ишемических изменений миокарда [1, 6]. Однако данная процедура имеет ряд ограничений, одним из которых можно считать отсутствие выраженных стресс-индуцированных дефектов перфузии у пациентов с гемодинамически значимым многососудистым поражением коронарных артерий. В литературе этот феномен описывают термином «сбалансированная ишемия», при которой наблюдается равномерное снижение аккумуляции индикатора во всем миокарде левого желудочка [15, 116]. Одним из путей диагностики коронарной недостаточности при многососудистом поражении венечных сосудов является количественная оценка данных радионуклидного исследования сердца, что до недавнего времени было возможно только при использовании позитронной эмиссионной томографии [51, 66, 98]. Появление однофотонных эмиссионных томографов с детекторами на основе кадмий-цинк-теллура позволяет преодолеть указанное техническое ограничение, что открывает новые возможности в диагностике коронарной недостаточности [46, 110, 126, 128].

Неоднозначные результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда могут наблюдаться у больных ишемической болезнью сердца и наличием «пограничных» стенозов коронарных артерий (40–70%). Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, процедура проведения реваскуляризации у пациентов данной группы необходима только при доказанной гемодинамической значимости выявленных сужений сосудов сердца. На сегодняшний день для этого используют инвазивное определение

фракционного коронарного резерва (ФКР) и неинвазивные методы, позволяющие оценивать количественные показатели коронарного кровотока [32]. Этот показатель определяют в процессе выполнения инвазивной коронарной ангиографии с помощью специализированного датчика, считается «золотым» стандартом в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий [32]. Эталонным методом в оценке количественных параметров коронарного кровоснабжения является позитронная эмиссионная томография с меченной кислородом-15 водой ( $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ) [74, 130].

Однако существующие ограничения вышеперечисленных методов (сложность процедур, высокая их стоимость) оказывают сильное сдерживающее влияние на их распространение в повседневной клинической практике.

В связи с вышесказанным, целью настоящей диссертационной работы была разработка методических основ количественной оценки результатов динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии для диагностики коронарной недостаточности при ишемической болезни сердца.

В соответствии с целью данное исследование велось в двух направлениях.

Первым из них было оценить состояние коронарного кровоснабжения и резерва миокардиального кровотока путем количественного анализа данных динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов ишемической болезнью сердца и различной тяжестью и распространенностью атеросклеротического поражения коронарных артерий. Также определить информативность динамической ОФЭКТ в идентификации многососудистого поражения коронарных артерий, сопоставляя полученные результаты с данными традиционной перфузионной сцинтиграфии миокарда.

При сравнении данных визуального анализа перфузионных сцинтиграмм достоверных различий между группами пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и одно-, двухсосудистым атеросклерозом венечного русла выявлено не было. Это свидетельствует о том, что

полуколичественные показатели ПСМ у пациентов с распространённым атеросклеротическим изменением всех эпикардальных артерий не отражают тяжесть коронарной недостаточности, и вследствие этого, не являются достаточно информативными для оценки ишемических изменений у таких пациентов. Однако, при анализе количественных индексов динамической ОФЭКТ в данной группе наблюдения, нами были выявлены достоверно более низкие значения стресс-индуцированного коронарного кровоснабжения, а также относительного и абсолютного резерва миокардиального кровотока, по сравнению с больными ИБС, имеющими одно-, двухсосудистое поражение КА. При этом, по величине коронарного кровотока в условиях покоя исследуемые группы достоверно не различались.

Согласно результатам проведенного ROC-анализа было выявлено, что наиболее высокие значения информативности характерны для показателей динамической ОФЭКТ. Площадь под кривой составила: для глобальных РМК и абсолютного РМК – 0,79; для глобального КК на фоне нагрузки – 0,83. При этом значения чувствительности и специфичности составили: для глобального РМК  $\leq 1,78$  – 95,7% и 59%; для глобального абсолютного РМК  $\leq 0,2$  мл/мин/г – 82,6% и 66,7%; для глобального стресс-индуцированного КК  $\leq 0,61$  мл/мин/г – 84,6% и 61,5%, соответственно. Информативность полуколичественных показателей стандартной перфузионной сцинтиграфии миокарда имели достаточно низкие значения: для SSS – 0,65, для SDS – 0,56. Необходимо отметить, что ROC-кривая для последнего показателя (SDS) достоверно не отличалась от AUC=0,5, что говорит о его принципиальной непригодности для идентификации многососудистого поражения коронарных артерий.

Анализ операционных характеристик вышеперечисленных сцинтиграфических показателей динамической ОФЭКТ увеличивает чувствительность сцинтиграфического подхода в идентификации многососудистого атеросклероза венечных сосудов с 65,2% до 95,7%. При этом значение специфичности остается практически на том же уровне.

Необходимо обратить внимание, что в целом, метод динамической ОФЭКТ занижает абсолютные величины коронарного кровоснабжения вследствие нелинейной зависимости между накоплением используемого радиофармпрепарата и величиной тока крови по сосудам сердца. Однако исходя из полученных результатов, можно заключить, что не смотря на наличие такого технического ограничения, этот метод позволяет адекватно оценивать тяжесть и распространенность атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца.

Вторым направлением настоящей работы являлась оценка диагностической точности динамической ОФЭКТ в определении гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий. Для этого из группы больных ИБС с одно-, двухсосудистым поражением коронарных артерий была выделена когорта пациентов с показаниями к определению фракционного коронарного резерва, который считается эталонным методом в оценке функциональной значимости стенозов КА [32]. В дальнейшем, на основании данного показателя пациенты были подразделены на две подгруппы: 1) с наличием гемодинамически значимого стеноза КА и 2) без такового.

При сравнении данных перфузионной сцинтиграфии миокарда были обнаружены различия между подгруппами по показателям, отражающим микроциркуляторные нарушения в условиях нагрузочного стресс-теста. Из сцинтиграфических параметров, рассчитываемых при визуальной оценке перфузионных изображений сердца, существенное значение для определения значимости коронарных стенозов имел только глобальный SSS. Нами была выявлена средней силы корреляционная взаимосвязь между показателем фракционного коронарного резерва с показателями динамической ОФЭКТ: для регионарного стресс-индуцированного коронарного кровотока ( $r=0,68$ ); для регионарного относительного ( $r=0,7$ ) и абсолютного ( $r=0,79$ ) РМК. Такая взаимосвязь характерна как для глобальных, так и для регионарных

показателей динамической ОФЭКТ.

По результатам проведенного ROC-анализа была выявлена значительная вариабельность чувствительности и специфичности метода динамической ОФЭКТ, в зависимости от выбора пограничного значения фракционного коронарного резерва ( $\text{ФКР} \geq 0,75$  или  $\text{ФКР} > 0,8$ ). Первоначально пограничное значение  $\text{ФКР} < 0,75$  было определено в исследовании DEFER и подтверждено в нескольких других работах [101, 119, 156, 158]. Однако позднее, в многоцентровых исследованиях FAME и FAME2 была указана величина  $\leq 0,8$ . Существование, на данный момент, двух пограничных значений фракционного коронарного резерва может приводить к неоднозначности в выборе тактики лечения [84] при попадании величины  $\text{ФКР}$  в т.н. «серую зону» 0,75–0,8. В свою очередь, это обуславливает значительную вариабельность полученных нами результатов. Однако показатели динамической ОФЭКТ по сравнению с полуколичественными индексами, определяемыми при проведении классической перфузионной сцинтиграфии миокарда, имели более высокие величины чувствительности и специфичности вне зависимости от пограничного значения  $\text{ФКР}$ . При этом максимальную информативность в идентификации гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий продемонстрировали показатели относительного и абсолютного регионарного резерва миокардиального кровотока. В зависимости от выбора пограничного значения  $\text{ФКР}$  показатели чувствительности и специфичности варьировали: 78,6–83,3% и 86,7–91,3% – для относительного РМК и 83,3–85,7% и 80,0–86,9% – для абсолютного РМК, соответственно. По результатам проведенного сравнительного ROC-анализа было выявлено наличие достоверных различий между показателями динамической ОФЭКТ (регионарный стресс-индуцированных КК, регионарный абсолютный и относительный РМК) и индексами классической РСМ(SSS, SDS), вне зависимости от выбора пограничного значения  $\text{ФКР}$  ( $< 0,7$  или  $\leq 0,8$ ).

Согласно полученным результатам, более логичным и диагностически

информативным для оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий является, на наш взгляд, определение регионарного резерва миокардиального кровотока, абсолютной разницы значений кровотока на фоне нагрузочной пробы и в условиях покоя, а также абсолютных показателей кровотока на фоне нагрузочной пробы в бассейне стенозированной коронарной артерии. Таким образом, можно сделать вывод о том, что для определения гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий у больных ИБС с наличием пограничных стенозов коронарных артерий предпочтительна количественная оценка коронарного кровотока и миокардиального резерва.

На основании всего вышеизложенного можно сделать заключение, что выполнение динамической ОФЭКТ с определением резерва миокардиального кровотока позволяет повысить диагностическую значимость сцинтиграфического подхода в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий. Определение резерва миокардиального кровотока с помощью динамической ОФЭКТ является перспективным методом неинвазивной оценки гемодинамической значимости пограничных стенозов коронарных артерий.

Основными направлениями развития данной научной работы могут быть следующие: оценка количественных показателей динамической ОФЭКТ в динамике хирургического лечения ишемической болезни сердца. Определение возможностей количественной сцинтиграфической оценки у пациентов с эндотелиальной дисфункцией различного генеза – у больных с микрососудистым синдромом Х; при микрососудистой ангиопатии у больных сахарным диабетом, а также у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. Внедрение рассматриваемой методики в практику клинических исследований будет способствовать углубленному изучению процессов миокардиальной микроциркуляции и позволит более адекватно определять тактику лечения коронарной недостаточности.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанный метод сцинтиграфического определения абсолютного и относительного резерва миокардиального кровотока позволяет адекватно оценивать тяжесть и распространенность атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца.
2. Глобальное ухудшение стресс-индуцированного коронарного кровообращения и уменьшение резерва миокардиального кровотока являются адекватными сцинтиграфическими критериями коронарной недостаточности у больных с многососудистым поражением сердца даже при отсутствии дефектов перфузии (сниженные значения).
3. Предложенный способ оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий, с помощью динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, превосходит метод перфузионной сцинтиграфии миокарда по показателям чувствительности (83,3% и 66,7%, соответственно) и специфичности (91,3% и 78,3%, соответственно), что позволяет успешно использовать его для определения показаний к реваскуляризации миокарда.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Больным ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением коронарных артерий необходимо проводить динамическую ОФЭКТ для оценки количественных показателей коронарного кровоснабжения. При этом снижение стресс-индуцированного коронарного кровотока  $\leq 0,61$  мл/мин/г и/или глобального резерва миокардиального кровотока  $\leq 1,78$  (относительного)  $\leq 0,2$  (абсолютного) являются сцинтиграфическими признаками наличия у пациента многососудистого функционально значимого поражения коронарных артерий.

Для отбора больных ишемической болезнью сердца на проведение процедуры реваскуляризации миокарда рекомендовано проведение динамической ОФЭКТ с целью оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий. Снижение регионарного показателя резерва миокардиального кровотока  $\leq 1,78$  (относительного),  $\leq 0,3$  мл/мин/г (абсолютного), стресс-индуцированного коронарного кровотока  $\leq 0,74$  мл/мин/г указывает на наличие гемодинамически значимого сужения в бассейне артерии.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|       |   |                                              |
|-------|---|----------------------------------------------|
| AUC   | — | area under curve                             |
| COP   | — | cut off point                                |
| CZT   | — | cadmium-zincum-telluride                     |
| FFR   | — | fractional flow reserve                      |
| MBF   | — | myocardial blood flow                        |
| MIBI  | — | methoxyisobutylisonitrile                    |
| NYHA  | — | New York Heart Association                   |
| ROC   | — | receiver operating characteristic            |
| SDS   | — | summed difference score                      |
| Se    | — | sensitivity                                  |
| Sp    | — | specificity                                  |
| SRS   | — | summed rest score                            |
| SSS   | — | summed stress score                          |
| ABC   | — | активированное время свертывания             |
| АД    | — | артериальное давление                        |
| АЛТ   | — | аланинаминотрансфераза                       |
| АСТ   | — | аспартатаминотрансфераза                     |
| АТФ   | — | аденозин трифосфат                           |
| АЧС   | — | альбумин человеческой сыворотки              |
| ВАК   | — | высшая аттестационная комиссия               |
| ВОЗ   | — | всемирная организация здравоохранения        |
| ВСУЗИ | — | внутрисосудистое ультразвуковое исследование |
| ВТК   | — | ветвь тупого края                            |
| ДА    | — | диагональная артерия                         |
| ДАД   | — | диастолическое артериальное давление         |
| ЗБА   | — | задняя боковая артерия                       |
| ЗНА   | — | задняя нисходящая артерия                    |
| ИБС   | — | ишемическая болезнь сердца                   |
| ИМТ   | — | индекс массы тела                            |
| КА    | — | коронарная артерия                           |
| КАГ   | — | коронарная ангиография                       |
| КДО   | — | конечно диастолический объем                 |
| КК    | — | коронарный кровоток                          |
| КН    | — | коронарная недостаточность                   |

|         |   |                                                  |
|---------|---|--------------------------------------------------|
| КР      | — | коронарный резерв                                |
| КСО     | — | конечно систолический объем                      |
| КТ      | — | компьютерная томография                          |
| КФК     | — | креатинфосфокиназа                               |
| кЭв     | — | кило электронвольт                               |
| ЛЖ      | — | левый желудочек                                  |
| ЛКА     | — | левая коронарная артерия                         |
| МА      | — | медианная артерия                                |
| МАО     | — | макроагрегаты альбумина                          |
| МИБИ    | — | метоксиизобутизонитрил                           |
| МК      | — | миокардиальный кровоток                          |
| МР      | — | миокардиальный резерв                            |
| НИИ     | — | научно-исследовательский институт                |
| НИМЦ    | — | национальный исследовательский научный центр     |
| НРС     | — | нарушение ритма сердца                           |
| ОА      | — | огибающая артерия                                |
| ОВ      | — | огибающая ветвь                                  |
| ОФЭКТ   | — | однофотонная эмиссионная компьютерная томография |
| ПКА     | — | правая коронарная артерия                        |
| ПМЖВ    | — | передняя межжелудочковая ветвь                   |
| ПНА     | — | передняя нисходящая артерия                      |
| ПСМ     | — | перфузионная сцинтиграфия миокарда               |
| ПЭТ     | — | позитронная эмиссионная томография               |
| РАН     | — | российская академия наук                         |
| РКК     | — | резерв коронарного кровотока                     |
| РМК     | — | резерв миокардиального кровотока                 |
| РФП     | — | радиофармацевтический препарат                   |
| САД     | — | систолическое артериальное давление              |
| СН      | — | сердечная недостаточность                        |
| СОЭ     | — | скорость оседания эритроцитов                    |
| ССЗ     | — | сердечно-сосудистые заболевания                  |
| ТГ      | — | триглицериды                                     |
| ТТЭхоКГ | — | трансторакальная эхокардиография                 |
| УЗИ     | — | ультразвуковое исследование                      |
| ФВ ЛЖ   | — | фракция выброса левого желудочка                 |
| ФК      | — | функциональный класс                             |

|         |   |                                           |
|---------|---|-------------------------------------------|
| ФКР     | – | фракционный коронарный резерв             |
| ФП      | – | фибриляция предсердий                     |
| ХС-ЛПНП | – | холестерин липопротеинов низкой плотности |
| ХСН     | – | хроническая сердечная недостаточность     |
| ЧКВ     | – | чрезкожное коронарное вмешательство       |
| ЧСС     | – | частота сердечных сокращений              |
| ЧСС     | – | частота сердечных сокращений              |
| ЭКГ     | – | электрокардиография                       |
| ЭхоКГ   | – | эхокардиография                           |

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 10 ведущих причин смерти в мире // Информационный бюллетень ВОЗ. – 2016. –N 310 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/> (дата обращения: 07.02.2017).
2. Аронов, Д. М. Коронарная недостаточность у молодых / Д. М. Аронов – Москва: Медицина, 1974. – 160 с.
3. Бощенко, А. А. Трансторакальное ультразвуковое исследование магистральных коронарных артерий / А. А. Бощенко, А. В. Врублевский, Р. С. Карпов. – Томск, 2015. – 240 с.
4. Врублевский, А.В. Роль мультиплановой чрезпищеводной эхокардиографии в диагностике стенозирующего атеросклероза магистральных коронарных артерий: сопоставление с коронарной ангиографией / А. В. Врублевский, А. А. Бощенко, Р. С. Карпов // Кардиология. – 2001. –N. 10. –с. 4–9.
5. Дифференциальная диагностика поражения ствола левой коронарной артерии и множественных гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий / Н. С. Бусленко, Л. М. Фитилева, В. А. Комарова и др. // Кардиология. – 1987. – N. 10. – с. 23–26.
6. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за январь–август 2017 года // Доклад Росстат. – 2017. – Размещено 27.09.201 [Электронный ресурс]. URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/2017/demo/edn08-17.htm](http://www.gks.ru/free_doc/2017/demo/edn08-17.htm) (дата обращения: 13.12.2016).
7. Значение совмещенной стресс-ПЭТ/КТ миокарда с контрастным усилением коронарных артерий при обследовании пациентов с верифицированной и предполагаемой ишемической болезнью сердца / Л. А. Бокерия, И. П. Асланиди, И. В. Шурупова, А. А. Чернова //Бюллетень НЦССХ ИМ. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые

заболевания. – 2016. – Т. 17, N 4. – с. 4–11.

8. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца / Л. А. Бокерия, Б. Г. Алекаян, А. Коломбо, Ю. И. Бузиашвили. – М.:Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002. – 417 с.
9. Коронарная гемодинамика при гипертрофии миокарда левого желудочка по результатам позитронной эмиссионной томографии с  $^{13}\text{N}$ -аммонием / Д. В. Рыжкова, Л. А. Красильникова, Е. М. Нифонтов, Л. А. Тютин //Бюл. НИИ кардиологии им. В. А. Алмазова. – 2005. –Т. 3,N. 1. – с. 41–42.
10. Критерии диагностики и распространенность кардиального синдрома Х по данным трех стационаров Санкт-Петербурга / М. Г. Колесниченко, С. А. Болдуева, И. А. Леонова, Д. В. Рыжкова, А. В. Кечерукова, Д. В. Тепляков, А. О. Нестерко, А. С. Липунова, О. В. Захарова // Кардиосоматика. – 2012. –Т.3, N 3. – с. 5–11.
11. Мазаев, В. П. Клиническое состояние и факторы сердечно-сосудистого риска как отражение неоатеросклероза в стентированных коронарных артериях при позднем развитии рестенозов / В. П. Мазаев, А. А. Комков, С. В. Рязанова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –2016. – Т.15. N 5.–с. 64-69.
12. Малая медицинская энциклопедия: В 6 т. / ред. В. И. Покровский. – М.: Сов.энцикл.: Большая Рос. энцикл.: Медицина, 1991–1996. – Загл. обл.: Малая медицинская энциклопедия. Т. 2: Грудь – Кюммеля болезнь. – М.: Сов.энцикл., 1991. – 624 с.: ил.
13. Мочула, А.В. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла / А. В. Мочула, К. В. Завадовский, Л. С. Андреев, Ю. Б. Лишманов // Вестник рентгенологии и радиологии – 2016. – Т.97 (5). – с. 289–295.
14. Мочула, А.В. Методика определения резерва миокардиального кровотока с использованием нагрузочной динамической однофотонной

- эмиссионной компьютерной томографии / А. В. Мочула, К. В. Завадовский, Ю. Б. Лишманов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2015. – Т. 160. – N 12. – с. 845 – 848.
15. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова. – В 2-х т. – Томск: STT, 2010. – Т. 2. – 418 с.
16. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008; 7(6), Приложение 4.
17. Нормальная физиология. Краткий курс: учеб.пособие / В.В. Зинчук, О. А. Балбатун, Ю.М. Емельянчик; под ред. В.В. Зинчука. – Минск: Выш. шк., 2–10. – 431 с.: ил.
18. О коронарном резерве и дифференцированной теории при его нарушении / В. Г. Кулес, М. Д. Князев, А. И. Боровков, И. С. Аслибекян // Кардиология. – 1976. –N. 6. – с. 52–57.
19. Особенности аортокоронарного шунтирования у больных системным атеросклерозом / В. М. Авалиани; Федер. агентство по здравоохранению и соц. развитию, Сев.гос. мед. ун-т. – Архангельск : СГМУ, 2007. – 223 с. : ил.
20. Оценка функционального состояния коронарного русла методом позитронной эмиссионной томографии с  $^{13}\text{N}$ -аммонием на фоне холодовой пробы / Д. В. Рыжкова, Л. А. Красильникова, Е. М. Нифонтов, Л. А. Тютин, И.Э. Ицкович // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2010.–N 3. – с.15–20.
21. Оценка функциональной значимости стенозов коронарных артерий у больных ИБС методом динамической стресс-ПЭТ/КТ с  $^{13}\text{N}$ -аммонием с применением абсолютных величин миокардиального кровотока с коронарного резерва /М. Г. Шавман, И. П. Асланиди, Л. А. Бокерия, И. В. Шурупова,Е. П. Деревянко, И. В. Екаева // Бюллетень НЦССХ ИМ.

- А. Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017.– Т. 18, S3. – с. 152.
22. Патент 2578179 РФ. Способ неинвазивной оценки резерва миокардиального кровотока / Мочула А. В., Завадовский К. В., Лишманов Ю. Б. – N 2015108267/14; заявл. 10.03.15. опубл. 20.03.2016 Бюл. N 8. – 11 с.
23. Покровский, В. И. Первая медицинская помощь – популярная энциклопедия / Гл. ред. В. И. Покровский. – М.: Большая Российская энциклопедия, 1994. – 255 с.
24. Рабкин, И.Х. Рентгенэндоваскулярная хирургия. Руководство для врачей / И.Х. Рабкин, А. Л. Матевосов, Л. Н. Готман – М.: Медицина, 1987. – с.408
25. Состояние миокардиальной перфузии у пациентов с ангиографически незначимыми, пограничными и значимыми стенозами коронарных артерии / К. В. Завадовский, В. В. Саушкин, Е. В. Гракова, М. О. Гуля, А. В. Мочула // REJR. – 2017. – 7(4). – с. 39–54.
26. Физиология человека. В 3-х томах. Т.2. Пер. с англ. / Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. – М.: Мир, 1996. – 313 с.: ил.
27. Чорголиани, Т.Н. Микроциркуляция миокарда по данным сцинтиграфии с мечеными микросферами / Т. Н. Чорголиани, Н. А. Грацианский, В. А. Будницкий // Мед. радиол. 1989. – Т. 2, N 34. –с. 17–21.
28. Экспериментальное обоснование и первый клинический опыт рентгеноэндоваскулярного протезирования сосудов / И. Х. Рабкин, В. А. Займовский, И. Ю. Хмелевская и др. //Вестник рентгенологии и радиологии.–1984. –N4. – с. 59-64.
29. Электрокардиография учебн. пособие / В. В. Мурашко, А. В. Струтынсий. – 13-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 320 с.: ил.
30. Энциклопедический словарь медицинских терминов: В 3-х томах. Около 60 000 терминов. / Гл. ред. Б. В. Петровский. — М.: Советская энциклопедия, 1982–1984.

31. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease / Fihn S.D., Blankenship J.C., Alexander K.P. et al. // *Circulation*. 2014. – N 130. – p. 1749–1767.
32. 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) / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso et al. // *Eur. Heart J.* – 2014. – N 37. – p. 2541–2619.
33. <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi / J. Bucerius, H. Ahmadzadehfar, H. Biersack // Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin. –2012. – 206 p.
34. Aarnoudse, W. H. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement / W. H. Aarnoudse, K. J. Botman, N. H. Pijls // *Int J Cardiovasc Intervent.* – 2003. – Vol. 5(2). – p. 67–71.
35. Absolute Myocardial Blood Flow and Flow Reserve Assessed by Gated SPECT with Cadmium-Zinc-Telluride Detectors Using <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin: Head to Head Comparison with <sup>13</sup>N-Ammonia PET / R. Nkoulou, T. A. Fuchs, A. P. Pazhenkottil, S. M. Kuest, J. R. Ghadri, J. Stehli et al. // *J Nucl Med.* – 2016. – Vol. 57(12). – p. 1887–1892.
36. Absolute myocardial flow quantification with (82)Rb PET/CT: comparison of different software packages and methods / A. K. Tahari, A. Lee, M. Rajaram, K. Fukushima, M. A. Lodge, B. C. Lee, E. P. Ficaro, S. Nekolla, R. Klein, R. A. de Kemp, R. L. Wahl, F. M. Bengel, P. E. Bravo // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2014. – Vol. 41(1). – p. 126–35.
37. Absolute quantitation of myocardial blood flow with <sup>201</sup>Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling / H. Iida, S. Eberl, K. Kim, Y. Tamura, Y. Ono, M. Nakazawa, A. Sohlberg, T. Zeniya,

- T. Hayashi, H. Watabe // *Eur J Nucl Med Mol Imaging* – 2008. – Vol. 35. – p. 896–905.
38. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations / P. J. Scanlon, D. P. Faxon, A. M. Audet, B. Carabello, G. J. Dehmer, K. A. Eagle, R. D. Legako, D. F. Leon et al. // *Jr. Circulation*. – 1999. – N. 99. – p. 2345–2357.
  39. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making / K. L. Gould, N. P. Johnson, T. M. Bateman, R. S. Beanlands, F. M. Bengel, R. Bober et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – p. 1639–53.
  40. Angina pectoris of the Prinzmetal type. Permeable coronaries, but spasm of the anterior ventricular during a crisis / R. Froment, J. Normand, L. Amiel // *Arch Mal Coeur Vaiss.* – 1973. – Vol. 66(6). – p. 755–761.
  41. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation / P. A. Tonino, W. F. Fearon, B. De Bruyne, K. G. Oldroyd, M. A. Leesar, P. N. Ver Lee, P. A. Maccarthy, M. Van't Veer, N. H. Pijls // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55(25). – p. 2816–21.
  42. Assessment of coronary flow reserve by sestamibi imaging in patients with typical chest pain and normal coronary arteries / G. Storto, A. R. Sorrentino, T. Pellegrino, R. Liuzz, M. Petretta, A. Cuocolo // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2007. – p. 1156–1161.
  43. Assessment of the functional significance of coronary artery stenoses in patients with CAD using dynamic stress PET/CT with <sup>13</sup>N-ammonium with the use of absolute values of myocardial blood flow and coronary flow reserve / L. A. Bockeria, I. P. Aslanidis, M. G. Shavman, I. V. Shurupova, T. A. Trifonova, I. V. Ekaeva, A. A. Kotlyarov // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2017. – Vol. 44 (Suppl 2). – p. S119–S956.
  44. Atrial and ventricular myocardial blood flows in horses at rest and during

- exercise/M. Manohar, T. E. Goetz, E. Hutchens, E. Coney // *Am J Vet Res.* – Vol. 55. – p. 1464–1469.
45. Baldwin, K.M. Effects of chronic exercise on biochemical and functional properties of the heart / K. M. Baldwin // *Med Sci Sports Exercise.* 1985. – Vol. 17. – p. 522–528.
  46. Ben-Haim, S. Dynamic SPECT: evolution of a widely available tool for the assessment of coronary flow reserve /S. Ben-Haim, D. Agostini // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2015. – Vol. 42. – p. 302–4.
  47. Bicycle exercise stress in PET for assessment of coronary flow reserve: repeatability and comparison with adenosine stress / C. A. Wyss, P. Koepfli, K. Mikolajczyk, C. Burger, G. K. von Schulthess, P. A. Kaufmann // *J Nucl Med.* – 2003. –Vol. 44. – p. 146–154.
  48. Blood flow measurements with radionuclide-labeled microspheres /M. A. Heymann, B. D. Payne, J. I. Hoffman, A. M. Rudolph // *Prog Cardiovasc Dis.* – 1977. – Vol. 20. – p. 55–79.
  49. Camm, J. A. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine (2nd edition). Oxford / J. A. Camm, T. F. Luscher, P. W. Serruys. – Oxford University Press, – 2009. – 1398 p.
  50. Cardiovascular response to acute aquatic and treadmill exercise in the untrained rat / S.F. Flaim, W.J. Minteer, D.P. Clark, R. Zelis // *J Appl Physiol.* –1979. – Vol. 46. –p. 302–308.
  51. Clinical value of absolute quantification of myocardial perfusion with 15O-water in coronary artery disease / S. A. Kajander, E. Joutsiniemi, M. Saraste, M. Pietila, H. Ukkonen, A. Saraste, H. T. Sipila, M. Teras, M. Maki, J. Airaksinen, J. Hartiala, J. Knuuti // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2011. – Vol. 4. – p. 678–684.
  52. Combined evaluation of regional coronary artery calcium and myocardial perfusion by <sup>82</sup>Rb PET/CT in the identification of obstructive coronary artery disease /E. Zampella, W. Acampa, R. Assante, C. Nappi, V. Gaudieri, C. G. Mainolfi, R. Green, V. Cantoni, M. Panico, M. Klain, M. Petretta,

- P. J. Slomka, A. Cuocolo // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2018. – Vol. 45(4). – p. 521–529.
53. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach / E. R. DeLong, D. M. DeLong, D. L. Clarke-Pearson // Biometrics. –1988. – Vol. 44(3). – p. 837–45.
  54. Comparison between the prognostic value of left ventricular function and myocardial perfusion reserve in patients with ischemic heart disease /R. A. Tio, A. Dabeshlim, H. M. Siebelink et al. // J Nucl Med. – 2009. – Vol. 50. – p. 214–219.
  55. Comparison of Tc-99m sestamibi SPECT with fractional flow reserve in patients with intermediate coronary artery stenosis /M. Hacker, J. Rieber, R. Schmid, C. Lafougere, A. Tausig, K. Theisen, V. Klaus, R. Tiling // J Nucl Cardiol. – 2005. – Vol. 12(6). – p. 645–54.
  56. Comparison of Technetium-99m Sestamibi and Thallium-201 Retention Characteristics in Canine Myocardium / P.G. Melon, R.S. Beanlands, T. R. Degrado, N. Nguyen, N. A. Petry, M. Schwaiger // JACC. – Vol. 20(5). – 1992. – p. 1277–83.
  57. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography /R. Senior, H. Becher, M. Monaghan, L. Agati, J. Zamorano, J. L. Vanoverschelde, P. Nihoyannopoulos // Eur J Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10(2). – p. 194-212.
  58. Coronary circulation during heavy exercise in control subjects and patients with coronary heart disease / S. Holmberg, W. Serzysko, E. Varnauskas // Acta Med Scand. – 1971. – Vol. 190. – p. 465–480.
  59. Coronary reserve at maximal heart rate in the exercising swine /F. C. White, M. Sanders, C. M. Bloor // Cardiac Rehab. –1981. –Vol. 1. – p. 31–39.
  60. Corridor4DM: The Michigan method for quantitative nuclear cardiology / E. Ficaro, B. Lee, J. Kritzman, J. Corbett // Journal of Nuclear Cardiology. – 2007. –Vol. 14 (4). – p. 455–65.

61. Definition of normal flow parameters in proximal coronary arteries using transoesophageal Dopplerechocardiography / J. D. Kasprzak, Krzeminska-Pakula, J. Drozd et al. // *Echocardiography*. – 2000. – Vol. 17. – p. 141-150.
62. Degree of revascularization in patients with multivessel coronary disease: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry /G. S. Reeder, D.R. Holmes, K. Detre, T. Costigan, S. F. Kelsey // *Circulation*. – 1988. – Vol. 77(3). – p. 638–44.
63. Developments in non-radioactive microsphere techniques for blood flow measurement/F. W. Prinzen, R. W. Glenney // *Cardiovasc Res*. – 1994. – Vol. 28. – p. 1467–1475.
64. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease / U.K. Sampson, S. Dorbala, A. Limaye, R. Kwong, M. F. Di Carli // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol. 49(10). – p. 1052–8.
65. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps) / B. L. Norgaard, J. Leipsic, S. Gaur, S. Seneviratne, B. S. Ko, H. Ito, J. M. Jensen, L. Mauri et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol. 63(12). – p. 1145–1155.
66. Diagnostic value of <sup>13</sup>N-ammonia myocardial perfusion PET: added value of myocardial flow reserve /M. Fiechter, J. R. Ghadri, C. Gebhard, T. A. Fuchs, A. P. Pazhenkottil, R. N. Nkoulou et al. // *J. Nucl. Med*. – 2012. – Vol. 53. – p. 1230–4.
67. Differentiation of myocardial ischemia and infarction assessed by dynamic computed tomography perfusion imaging and comparison with cardiac magnetic resonance and single-photon emission computed tomography / Y. Tanabe, T. Kido, T. Uetani, A. Kurata, T. Kono, A. Ogimoto,

- M. Miyagawa, T. Soma, K. Murase, H. Iwaki, T. Mochizuki // *Eur Radiol.* – 2016. – Vol. 26(11). – p. 3790–3801.
68. Differentiation of myocardial ischemia and infarction assessed by dynamic computed tomography perfusion imaging and comparison with cardiac magnetic resonance and single-photon emission computed tomography / Y. Tanabe, T. Kido, T. Uetani, A. Kurata, T. Kono, A. Ogimoto, M. Miyagawa, T. Soma, K. Murase, H. Iwaki, T. Mochizuki // *Eur Radiol.* – 2016. – Vol. 26(11). – p. 3790–3801.
  69. Duncker, D.J. Regulation of coronary blood flow during exercise / D. J. Duncker, R.J. Bache // *Physiol Rev.* – 2008. – Vol. 88(3). – p.1009–86.
  70. Dynamic SPECT Measurement of Absolute Myocardial Blood Flow in a Porcine Model / R.G. Wells, R. Timmins, R. Klein, J. Lockwood, B. Marvin, R. A. deKemp, L. Wei, T.D. Ruddy // *J Nucl Med.* – 2014. – Vol. 55(10). – p. 1685-91.
  71. Effect of maximal coronary vasodilation on transmural myocardial perfusion during tachycardia in dogs with left ventricular hypertrophy /R. J. Bache, T. R. Vrobel, C. E. Arentzen et al. // *Circ. Res.* – 1981. – Vol. 49. –p. 742–750.
  72. Effects of dipyridamole on muscle blood flow in exercising miniature swine/ M. H. Laughlin, R. E. Klabunde, M. D. Delp, R. B. Armstrong // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 1989. – Vol. 257. – p. 1507–1515.
  73. Estimation of coronary flow reserve by Tc-99m sestamibi imaging in patients with coronary artery disease: Comparison with the results of intracoronary Doppler technique / G. Storto, P. Cirillo, M. L. Vicario, T. Pellegrino, A. R. Sorrentino, M. Petretta et al.//*J Nucl Cardiol.* – 2004. – Vol. 11. – p. 682–8.
  74. Estimation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve by <sup>99m</sup>Tc-sestamibi imaging: comparison with the results of [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O PET /I. Yoshinori, K. Chietsugu, N. Kazuyuki et al. // *EJNMMI.* – 2003. – N 2. – p. 281–287.

75. Estimation of myocardial blood flow reserve by  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi imaging: comparison with the results of  $[^{15}\text{O}] \text{H}_2\text{O}$  PET //Y. Ito, C. Katoh, K. Noriyasu, Y. Kuge, H. Furuyama, K. Morita ,T. Kohya, A. Kitabatake, N. Tamaki // Eur. J. Nucl. Med.Mol. Imaging. – 2003. –Vol. 2. – p. 281–287.
76. Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score. Coronary anatomy / M. Miyagawa, Y. Nishiyama, T. Uetani, A. Ogimoto,S. Ikeda, H. Ishimura, E. Watanabe, R. Tashiro, Y. Tanabe, T. Kido, A. Kurata, T. Mochizuki // Int J Cardiol. – 2017.– Vol. 1(244). – p. 347-353.
77. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017 Atlas Writing Group /A. Timmis, N. Townsend, C. Gale, R. Grobbee, N. Maniadakis, M. Flather, El. Wilkins, L. Wright, R. Vos, J. Bax, M. Blum, F. Pinto, P. Vardas / European Heart Journal. –2018. – Vol. 39 (7). – p. 508–579.
78. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go, D. K. Arnett, M. J. Blaha, M. Cushman, S. R. Das, S. de Ferranti, J. P. Despres et al. // Circulation. – 2016. – Vol. 4, N 133. – p. 447–454.
79. Exercise thallium-201 myocardial imaging in left main coronary artery disease: sensitive but not specific / T. Rehn, L. S. Griffith, S. C. Achuff et al. // Am J Cardiol. – 1981. – Vol. 48. – p. 217–23.
80. Feasibility and operator variability of myocardial blood flow and reserve measurements with  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi quantitative dynamic SPECT/CT imaging /R. Klein, G. U. Hung, T. C. Wu, W. S. Huang, D. Li, R. A. de Kemp et al. //J Nucl Cardiol. – 2014. – Vol. 21. – p. 1075–88.
81. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with  $^{15}\text{O}$ -water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study / C. Nganoa, N. Roth, R. Baavour, J. J. Parienti, F.

- Beygui, A. Manrique // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2018. – Vol. 45. – p. 1079.
82. Fractional Flow Reserve and Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Angiographic Multivessel Coronary Artery Disease / N. Melikian, P. De Bondt, P. Tonino, O. De Winter, E. Wyffels, J. Bartunek, G. R. Heyndrickx, W. F. Fearon, N. J. Pijls, W. Wijns, B. De Bruyne // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2010. – Vol. 3. – p. 307–314.
  83. Fractional Flow Reserve Guided Percutaneous Coronary Intervention Improves Clinical Outcome with Reduced Cost in Contemporary Clinical Practice / P. Hu, M. Y. Tang, W. C. Song, J. Jiang, Y. Sun, X. B. Liu, C. L. Li, X. Y. Hu, J. A. Wang // *Chin Med J*. – 2015. – Vol. 128(15). – p. 2000–2005.
  84. Fractional flow reserve guided revascularization: practical implications of a diagnostic Gray zone and measurement variability on clinical decisions / R. Petraco, S. Sen, S. Nijjer et al. // *J Am Coll Cardiol Interv*. – 2013. – Vol. 6. – p. 222–225.
  85. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial / L. X. van Nunen, F. M. Zimmermann, P. A. Tonino, E. Barbato, A. Baumbach, T. Engstrom, V. Klauss, P. A. MacCarthy, G. Manoharan, K. G. Oldroyd, P. N. Lee, V. M. Van't, W. F. Fearon, B. De Bruyne, N. H. Pijls // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386(10006). – p. 1853–60.
  86. Gould, K. L. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis / K. L. Gould, K. Lipscomb, G. W. Hamilton // *Am J Cardiol*. – 1974. – N 33. – p. 87–94.
  87. Gould, K.L. Quantification of coronary artery stenosis in vivo/ K. L. Gould // *Circ. Res*. – 1985. – Vol. 57. – p. 341–353.
  88. Gullberg, G. T. Estimation of coronary flow reserve: can SPECT compete with other modalities? / G. T. Gullberg, E. V. Di Bella, A. J. Sinusas // *J Nucl*

- Cardiol. – 2001. – Vol. 8(5). – p. 620–5.
89. Handheld ultrasound versus physical examination in patients referred for transthoracic echocardiography for a suspected cardiac condition / M. Mehta, T. Jacobson, D. Peters, E. Le, S. Chadderdon, A. J. Allen, A. B. Caughey, S. Kaul // JACC Cardiovasc Imaging. – 2014. – Vol.7(10). – P. 983-90.
  90. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans / P. Chareonthaitawee, P. A. Kaufmann, O. Rimoldi, P. G. Camici // Cardiovasc Res. – 2001. – Vol. 50. – p. 151–161.
  91. High diagnostic accuracy of low-dose gated-SPECT with solid-state ultrafast detectors: preliminary clinical results / A. Gimelli, M. Bottai, D. Genovesi, A. Giorgetti, F. Di Martino, P. Marzullo //Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2012. – Vol. 39. – p. 83–90.
  92. Iaizzo, A. P. Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices / P. A. Iaizzo. – Springer International Publishing.– 2015. – 599p.
  93. Improved outcome prediction by SPECT myocardial perfusion imaging after CT attenuation correction / A. P. Pazhenkottil, J. R. Ghadri, R. N. Nkoulou, M. Wolfrum, R. R. Buechel, S. M. Kuest et al.//Journal of Nuclear Medicine. – 2011. – Vol. 52. – p. 196–200.
  94. Improved quantification and normal limits for myocardial perfusion stress-rest change / M. Prasad, P. J. Slomka, M. Fish, P. Kavanagh, J. Gerlach, S. Hayes, D. S. Berman, G. Germano //Journal of Nuclear Medicine. – 2010. – Vol. 51 (2). – p. 204–9.
  95. Integrated noninvasive physiological assessment of coronary circulatory function and impact on cardiovascular mortality in patients with stable coronary artery disease / A. Gupta, V. R. Taqueti, T. P. van de Hoef, N. S. Bajaj, P. E. Bravo, V. L. Murthy, M. T. Osborne, P. G. Camici, M. F. Di Carli et al. // Circulation. 2017. – Vol. 136(24). – p. 2325–2336.
  96. Integrated PET/CT for the assessment of coronary artery disease: a feasibility study / M. Namdar, T. F. Hany, P. Koepfli et al. // J. Nucl. Med. – 2005. – Vol. 46. – p. 930–5.

97. Kalff, V. Rate-pressure product-derived global coronary flow reserve (CFR): an unrecognized parameter available during all standard exercise ECG stress tests and conventional exercise SPECT myocardial perfusion studies (exMPS) / V. Kalff, S. J. Duffy, P. A. Kaufmann // *J Nucl Cardiol.* – 2014. – Vol. 21. – p. 400–1.
98. Kaufmann, P. A. Myocardial Blood Flow Measurement by PET: Technical Aspects and Clinical Applications / P. A. Kaufmann, P.G. Camici // *The journal of nuclear medicine.* – 2005. – Vol. 46(1). – p.75-88.
99. Khouri, E. M. Flow in the major branches of the left coronary artery during experimental coronary insufficiency in the unanesthetized dog / E. M. Khouri, D. E. Gregg, H. S. Lowensohn // *Circ Res.* – 1968. – Vol. 23. – p. 99–109.
100. Knaapen, P. Quantitative myocardial blood flow imaging: not all flow is equal / P. Knaapen // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2014. – Vol. 41(1). – p. 116–8.
101. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis / M. Hamilos, O. Muller, T. Cuisset et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – p. 1505–1512.
102. Madias, J. E. True-positive exercise electrocardiogram/false-negative thallium-201 scintigram: a proposal of a mechanism for the paradox / J. E. Madias, P. Knez, M. T. Win // *Clin Cardiol.* – 2000. – Vol. 23(8). – p. 625–629.
103. Maseri, A. Ischemic heart disease: a rational basis for clinical practice and clinical research. — New York: Churchill Livingstone, 1995. – 713 p.
104. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses / N. H. Pijls, B. De Bruyne, Peels K., P. H. Van Der Voort, H. J. Bonnier, J. J. Bartunek Koolen, J. J. Koolen // *N Engl J Med.* – 1996. – Vol. 334(26). – p. 1703–8.
105. Measurement of myocardial blood flow velocity reserve with myocardial contrast echocardiography in patients with suspected coronary artery disease:

- comparison with quantitative gated Technetium <sup>99m</sup>-sestamibi single photon emission computed tomography / D. Dawson, D. Rinkevich, T. Belcik, A. R. Jayaweera, P. Rafter, S. Kaul, K. Wei // J Am Soc Echocardiogr. – 2003. – Vol. 16(11). – p. 1171–7.
106. Molecular and particulate depositions for regional myocardial flows in sheep / J. B. Bassingthwaite, M.A. Malone, T. C. Moffett et al. // Circ Res. – 1990. – Vol. 66. – p. 1328–1344.
  107. Morbidity and Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda. – National Heart, Lung, and Blood Institute, 2012. – 117 p.
  108. Myocardial blood flow during exercise in dogs with left ventricular hypertrophy produced by aortic banding and perinephritic hypertension / R. J. Bache, X. Z. Dai, D. Alyono, T. R. Vrobel, D. C. Homans // Circulation. – 1987. – Vol. 76. – p. 835–842.
  109. Myocardial perfusion imaging with radioactive-labeled particles injected directly into the coronary circulation of patients with coronary artery disease / W. L. Ashburn, E. Braunwald, A. L. Simon et al. // Circulation. – 1971. – Vol. 44. – p. 851–865.
  110. New developments in myocardial imaging technetium <sup>99m</sup>Tc-sestamibi / M. P. Larock, S. H. Braat, H. Sochor et al. // London; 1993. – 196p.
  111. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the right coronary artery by transthoracic Doppler echocardiography: comparison with intracoronary Doppler guidewire / Y. Ueno, Y. Nakamura, H. Takashima, M. Kinoshita, A. Soma // J Am Soc Echocardiogr. – 2002. – Vol. 15(10 Pt 1). – p. 1074–9.
  112. Noninvasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity: results from the DeFACTO study / R. Nakazato, H. B. Park, D. S. Berman, H. Gransar, B. K. Koo, A. Erglis, F. Y. Lin, A. M. Dunning, M. J. Budoff, J. Malpeso, J. Leipsic, J. K. Min // Circ Cardiovasc Imaging. – 2014. – Vol.

7(3). – p. 571.

113. Noninvasive fractional flow reserve derived from coronary ct angiography clinical data and scientific principles / J.K. Min, C.A. Taylor, S. Achenbach, B. K. Koo, J. Leipsic, B. L. Norgaard, N. J. Pijls, B. De Bruyne // JACC: Cardiovascular.Imaging. – 2015. – Vol.8(10). –p. 1209-22.
114. Noninvasive identification of severe coronary artery disease using exercise tomographic thallium-201 imaging / T. F. Christian, T. D. Miller, K. R. Bailey, R. J. Gibbons //Am J Cardiol. – 1992. – Vol. 70. – p. 14–20.
115. Noninvasive quantification of coronary blood flow reserve in humans using myocardial contrast echocardiograph /K. Wei, M. Ragosta, J. Thorpe, M. Coggins, S. Moos, S. Kaul // Circulation. – 2001. – Vol. 103(21). – p. 2560–5.
116. Nuclear cardiology: guidance on the implementation of SPECT myocardial perfusion imaging / International Atomic Energy Agency Human Health Series, Vienna, Austria, 2016. No. 23 (Rev. 1). – 120 p.
117. Nuclear myocardial perfusion imaging with a cadmium-zinc-telluride detector technique: optimized protocol for scan time reduction / B. A. Herzog, R. R. Buechel, R. Katz, M. Brueckner, L. Husmann, I. A. Burger et al.//Journal of Nuclear Medicine. – 2010. – Vol. 51. – p. 46–51.
118. Parks, C.M. Transmural coronary vasodilator reserve and flow distribution during severe exercise in ponies /C. M. Parks, M. Manohar // J Appl Physiol. 1983. – Vol. 54. – p. 1641–1652.
119. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER study / N.J. Pijls, P. van Schaardenburgh, G. Manoharan et al. // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – p. 2105–2111.
120. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease / P. W. Serruys, M. C. Morice, A. P. Kappetein et al. // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 360(10). – p. 961–972.
121. PET/CT scanning with 3D acquisition is feasible for quantifying myocardial blood flow when diagnosing coronary artery disease / O. Manabe, M. Naya,

- T. Aikawa, M. Obara, K. Magota, M. Kroenke, N. Oyama-Manabe, K. Hirata, D. Shinyama, C. Katoh, N. Tamaki // *EJNMMI Res.* –2017.–Vol. 7(1).– p. 52.
122. Preliminary report on supply of radioisotopes for medical use and current developments in nuclear medicine // Luxembourg SANCO/C/3/HW D(2009), 2009. – Rev. 8. – 67 p.
  123. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography / M. Naya, V. L. Murthy, V. R. Taqueti, C. R. Foster, J. Klein, M. Garber, S. Dorbala, J. Hainer, R. Blankstein, F. Resnic, M. F. Di Carli // *J Nucl Med.* – 2014. – Vol. 55(2). – p. 248–55.
  124. Prognostic value of atherosclerotic burden and coronary vascular function in patients with suspected coronary artery disease / R. Assante, W. Acampa, E. Zampella, P. Arumugam, C. Nappi, V. Gaudieri, C. G. Mainolfi, M. Panico, M. Magliulo, C. M. Tonge, M. Petretta, A. Cuocolo // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* –2017.–Vol. 44(13). –p. 2290–2298.
  125. Quantification of myocardial blood flow in absolute terms using  $^{82}\text{Rb}$  PET imaging: results of RUBY-10 – a multicenter study comparing ten computer analysis programs / S. V. Nesterov, E. Deshayes, R. Sciagra, L. Settimo, J. M. Declerck et al. // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2014. – Vol. 7(11). – p. 1119–1127.
  126. Quantification of myocardial perfusion reserve using dynamic SPECT imaging in humans: a feasibility study / S. Ben-Haim, V. L. Murthy, C. Breault et al.// *J Nucl Med.* – 2013. – Vol. 54. – p. 873–879.
  127. Quantitating error in blood flow measurements with radioactive microspheres /R. E. Austin, W. W. Hauck, G. S. Aldea et al.// *Am J Physiol.* –1989. – Vol. 257. – p. H280–H288.
  128. Quantitation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi dynamic SPECT/CT to enhance detection of coronary artery disease / B. Hsu, F. C. Chen, T. C. Wu, W. S. Huang, P. N. Hou, C. C. Chen, G. U. Hung // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2014. – Vol. 41(12). – p.

2294–306.

129. Quantitative assessment of regional myocardial blood flow using oxygen-15-labelled water and positron emission tomography: a multicentre evaluation in Japan / H. Iida, I. Yokoyama, D. Agostini, T. Banno, T. Kato, K. Ito, Y. Kuwabara, Y. Oda, T. Otake, Y. Tamura, E. Tadamura, T. Yoshida, N. Tamaki // *Eur J Nucl Med.* – 2000. – Vol. 27. – p. 192–201.
130. Quantitative assessment of regional myocardial flow reserve using Tc-<sup>99m</sup>-sestamibi imaging comparison with results of <sup>15</sup>O-water PET / T. Tsukamoto, Y. Ito, K. Noriyasu, K. Morita, C. Katoh, H. Okamoto, N. Tamaki // *Circ J.* – 2005. – Vol. 69. – p. 188–193.
131. Regional myocardial blood flow during graded treadmill exercise in the dog/ R. M. Ball, R. J. Bache, F. R. Cobb, J. Jr. Greenfield // *J Clin Invest.* – 1975. – Vol. 55. – p. 43–49.
132. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease / M. Di Carli, J. Czernin, C. K. Hoh, V. H. Gerbaudo, R. C. Brunken, S. C. Huang, M. E. Phelps, H. R. Schelbert // *Circulation.* – 1995. – Vol. 91(7). – p. 1944–51.
133. Relation between exercise-induced myocardial ischemia as assessed by nitrogen-13 ammonia positron emission tomography and QT interval behavior in patients with right bundle branch block/ T. Watanabe, K. Harumi, Y. Akutsu, H. Yamanaka, T. Michihata, O. Okazaki, T. Katagiri // *Am J Cardiol.* – 1998. – Vol. 81. – p. 816–821.
134. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary artery stenosis /N. G. Uren, J. A. Melin, B. B. De, W. Wijns, T. Baudhuin, P. G. Camici // *N Engl J Med.* – 1994. – Vol. 330(25). – p. 1782–8.
135. Relations between the degree of coronary artery lesions, cardiac pain and risk factors in 100 ischemic cardiopathies, explored by selective coronary cineangiography / M. Hiltgen, J. L. Guermontprez, A. Barrillon, P. Maurice, J. Lenègre // *Coeur Med Interne.* – 1972. – Vol. 11(3). – p. 521–33.
136. Relationship between HgbA1c and myocardial blood flow reserve in patients

- with type 2 diabetes mellitus: noninvasive assessment using real-time myocardial perfusion echocardiography / R. Huang, S. S. Abdelmoneim, L. F. Nhola, S. L. Mulvagh // J Diabetes Res. – 2014. – Vol.2014. – 8 p.
137. Sabiston, D. C. William F. Rienhoff, Jr. lecture. The coronary circulation / D.C. Sabiston // Johns Hopkins Med J. – 1974. – Vol. 134(6). – p. 314–29.
  138. Sanders, M. Myocardial blood flow distribution in miniature pigs during exercise / M. Sanders, F. C. White, C. M. Bloor // Basic Res Cardiol. – 1977. – Vol. 72. – p. 326–331.
  139. Schelbert, H. R. Anatomy and physiology of coronary blood flow / Schelbert H. R. // J Nucl Cardiol. – 2010. – Vol. 17(4). – p. 545–554.
  140. Separate acquisition rest thallium-201/stress technetium-99m sestamibi dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: A clinical validation study / D. S. Berman, H. Kiat, J. D. Friedman, F. P. Wang, K. Van Train, L. Matzeret al.// Journal of the American College of Cardiology. – 1993. – Vol. 22. – p. 1455–1464.
  141. Simultaneous transeosophageal doppler assessment of coronary flow reserve in the left anterior descending artery and coronary sinus allows differentiation between proximal and non-proximal left anterior descending artery stenosis. European Heart Journal / A. V. Vrublevsky, A. A. Boshchenko, R. S. Karpov // Cardiovascular Imaging. – 2004. – Vol. 1. – p. 25–33.
  142. Soloff, L. A. Cardiac deterioration replacing cardiac pain after surgery to revascularize the heart / L. A. Soloff // Am Heart J. – 1972. – Vol. 84(4). – p. 446–50.
  143. SPECT myocardial blood flow quantitation toward clinical use: a comparative study with (13)N-Ammonia PET myocardial blood flow quantitation / B. Hsu, L. H. Hu, B. H. Yang, L. C. Chen, Y. K. Chen, C. H. Ting, et al.//Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2017. – Vol. 44. – p. 117–28.
  144. SPECT myocardial perfusion reserve in patients with multivessel coronary disease: correlation with angiographic findings and invasive fractional flow reserve measurements // F. B. Bouallègue, F. Roubille, B. Lattuca, T. T.

- Cung, J. C. Macia, R. Gervasoni, F. Leclercq D. Mariano-Goulart// The journal of nuclear medicine. – 2015. – Vol. 56, N 11. – p. 1712–7.
145. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the american heart association /M. D. Cerqueira, N. J. Weissman, V. Dilsizian, A. K. Jacobs, S. Kaul, W. K. Laskey et al.//Circulation. – 2002. – Vol. 105. – p. 539–42.
  146. 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 / R. Hachamovitch, S. W. Hayes, J. D. Friedman, I. Cohen, D. S. Berman // JAmCollCardiol. – 2004. – Vol. 43(2). – p. 200–8.
  147. Stress protocols and tracers / M. J. Henzlova, W. L. Duvall, A. J. Einstein, M. I. Travin, H. J. Verberne // J. Nucl. Cardiol. 2006. –Vol. 6. –p. 80–90.
  148. Studies on the regulation of myocardial blood flow in man. I. Training effects on blood flow and metabolism of the healthy heart at rest and during standardized heavy exercise/ H. W. Heiss, J. Barmeyer, K. Wink, G. Hell, F. J. Cerny, J. Keul, H. Reindell // Basic Res Cardiol. – 1976. –Vol. 71. – p. 658–675.
  149. Tc-99m sestamibi retention characteristics during pharmacological hyperemia in human myocardium: Comparison with coronary flow reserve measured by Doppler flowwire / J. Taki, S. Fujino, K. Nakajima, I. Matsunari, H. Okazaki, T. Saga et al. // J Nucl Med.– 2001. – Vol. 42. – p. 1457–63.
  150. The effect of CT-based attenuation correction on the automatic perfusion score of myocardial perfusion imaging using a dedicated cardiac solid-state CZT SPECT/CT / J. A. Kennedy, Y. Brodov, A. L. Weinstein, O. Israel, A. Frenkel // J Nucl Cardiol. – 2017. – p. 1–10.
  151. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy / F. Rigo,

- S. Gherardi, M. Galderisi, L. Pratali, L. Cortigiani, R. Sicari, and E. Picano // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27. – p. 1319–1323.
152. The prognostic value of Doppler echocardiographic-derived coronary flow reserve is not affected by concomitant antiischemic therapy at the time of testing. / R. Sicari, F Rigo, S. Gherardi, M. Galderisi, L. Cortigiani, E. Picano // Am Heart J. – 2008. – Vol. 156(3). – p. 573-9.
  153. Transesophageal versus intracoronary Doppler measurements for calculation of coronary flow reserve / M. Zehetgruber, G. Porenta, G. Mundigler et al. // Cardiovasc. Res. – 1997. –Vol. 36 (1). –p. 21-27.
  154. Transstenotic coronary pressure gradient measurement in humans: in vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire / B. De Bruyne, N. H. Pijls, W. J. Paulus, P. J. Vantrimpont, S. U. Sys, G. R. Heyndrickx // J Am Coll Cardiol. – 1993. – Vol. 22(1). – p. 119–26.
  155. Transthoracic Doppler for detection of stenoses in the three main coronary arteries by use of stenotic to prestenotic velocity ratio and aliased coronary flow / E. Holte, J. Vegsundvag, K. Hegbom, T. Hole, R. Wiseth // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. –2015. – Vol. 16(12). – p. 1323–30.
  156. Usefulness of coronary fractional flow reserve measurements in guiding clinical decisions in intermediate or equivocal left main coronary stenoses / J. Courtis, J. Rodes-Cabau, E. Larose et al. // Am J Cardiol. –2009. – Vol. 103. – p. 943–949.
  157. Usefulness of stress myocardial perfusion imaging for evaluating asymptomatic patients after coronary stent implantation / T. Sugi, H. Satoh, A. Uehara et al. // Circ J. – 2004. – Vol. 68(5). – p. 462–466.
  158. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease / G. J. Bech, H. Droste, N. H. Pijls et al. // Heart. – 2001. – Vol. 86. – p. 547–552.
  159. Vrublevsky, A. V. Diagnostics of main coronary artery stenosis and occlusions: multiplane transoesophageal Doppler echocardiographic assessment / A. V. Vrublevsky, A. A. Boshchenko, R. S. Karpov // Eur.J.

Echocardiogr. – 2001. – Vol. 2(3). –p. 170–177.

160. Youn, H. J. Transesophageal echocardiography (TEE) in the evaluation of the coronary arteries / H. J. Youn // Cardiol. Clin. – 2000. – Vol. 18(4). –p. 833–848.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 1. Проверка статистического закона распределения данных инвазивной коронарной ангиографии в группе пациентов с различной степенью выраженности атеросклероза коронарных артерий

|                                                                                | Ствол ЛКА |        | ПНА  |         | ОА   |         | ПКА  |         | Общее |        |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------|------|---------|------|---------|------|---------|-------|--------|
|                                                                                | W         | p      | W    | p       | W    | p       | W    | p       | W     | p      |
| <b>Группа пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий</b>        |           |        |      |         |      |         |      |         |       |        |
| Максимальная степень стеноза                                                   | 0,76      | 0,0005 | 0,65 | <0,0001 | 0,79 | <0,0001 | 0,76 | <0,0001 | –     | –      |
| Segment Stenosis Score                                                         | 0,69      | 0,0005 | 0,82 | 0,0016  | 0,89 | 0,003   | 0,81 | <0,0001 | 0,83  | 0,0001 |
| <b>Группа пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий</b> |           |        |      |         |      |         |      |         |       |        |
| Максимальная степень стеноза                                                   | 0,73      | 0,0006 | 0,89 | 0,0065  | 0,81 | 0,007   | 0,85 | 0,009   | –     | –      |
| Segment Stenosis Score                                                         | 0,58      | <0,001 | 0,69 | <0,0001 | 0,73 | 0,0008  | 0,79 | 0,001   | 0,85  | 0,0009 |

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. W – критерий Шапиро-Уилка; p – уровень значимости.

Таблица 2. Проверка статистического закона распределения данных перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с многососудистым поражением КА

|                                                                         | ПНА  |         | ОА   |         | ПКА  |         | Общее |         |
|-------------------------------------------------------------------------|------|---------|------|---------|------|---------|-------|---------|
|                                                                         | W    | p       | W    | p       | W    | p       | W     | p       |
| <b>Группа пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий</b> |      |         |      |         |      |         |       |         |
| SSS                                                                     | 0,77 | <0,0001 | 0,87 | <0,0001 | 0,82 | 0,0008  | 0,84  | <0,0001 |
| Stress Extent                                                           | 0,80 | <0,0001 | 0,82 | 0,002   | 0,83 | 0,0002  | 0,89  | <0,002  |
| SRS                                                                     | 0,57 | <0,0001 | 0,74 | <0,0001 | 0,75 | <0,0001 | 0,88  | <0,005  |
| Rest Extent                                                             | 0,73 | <0,0001 | 0,9  | 0,002   | 0,86 | 0,01    | 0,87  | <0,009  |
| SDS                                                                     | 0,81 | 0,0002  | 0,76 | 0,04    | 0,91 | <0,0001 | 0,80  | <0,0001 |
| Extent Normal myocardium                                                | 0,77 | <0,0001 | 0,89 | 0,03    | 0,90 | 0,02    | 0,91  | 0,02    |
| Extent Fixed defect                                                     | 0,55 | <0,0001 | 0,69 | <0,0001 | 0,69 | <0,0001 | 0,69  | <0,0001 |
| Extent Reversible defect                                                | 0,86 | 0,002   | 0,87 | 0,0003  | 0,85 | 0,002   | 0,85  | 0,0009  |
| <b>Группа сравнения</b>                                                 |      |         |      |         |      |         |       |         |
| SSS                                                                     | 0,77 | <0,0001 | 0,85 | 0,04    | 0,75 | 0,002   | 0,85  | 0,001   |
| Stress Extent                                                           | 0,80 | <0,0001 | 0,76 | 0,003   | 0,58 | <0,0001 | 0,87  | 0,009   |
| SRS                                                                     | 0,76 | <0,04   | 0,55 | 0,0001  | 0,88 | 0,005   | 0,85  | 0,004   |
| Rest Extent                                                             | 0,64 | 0,002   | 0,87 | 0,03    | 0,87 | 0,002   | 0,77  | 0,04    |
| SDS                                                                     | 0,55 | 0,0001  | 0,68 | 0,006   | 0,68 | 0,006   | 0,81  | 0,003   |
| Extent Normal myocardium                                                | 0,72 | 0,02    | 0,83 | 0,04    | 0,84 | 0,02    | 0,91  | 0,02    |
| Extent Fixed defect                                                     | 0,73 | 0,02    | 0,63 | 0,001   | 0,84 | 0,02    | 0,63  | 0,001   |

|                          | ПНА  |       | ОА   |      | ПКА  |       | Общее |       |
|--------------------------|------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|
|                          | W    | p     | W    | p    | W    | p     | W     | p     |
| Extent Reversible defect | 0,86 | 0,002 | 0,83 | 0,02 | 0,76 | 0,002 | 0,79  | 0,009 |

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. SSS – нарушение перфузии на нагрузке; Stress Extent – площадь дефекта перфузии на нагрузке; SRS – нарушение перфузии; Rest Extent – площадь дефекта перфузии в условиях покоя; SDS – разница SSS-SRS; Extent Normal myocardium – площадь интактного миокарда; Extent Fixed defect – площадь стабильного дефекта; Extent Reversible defect – площадь преходящего дефекта перфузии; W – критерий Шапиро-Уилка; p – уровень значимости.

Таблица 3. Проверка статистического закона распределения данных динамической ОФЭКТ больным ИБС и многососудистым поражением КА и пациентам без кардиальной патологии

|                                                               | ПНА  |         | ОА   |         | ПКА  |         | Глобальный |         |
|---------------------------------------------------------------|------|---------|------|---------|------|---------|------------|---------|
|                                                               | W    | p       | W    | p       | W    | p       | W          | p       |
| <b>Группа с многососудистым поражением коронарных артерий</b> |      |         |      |         |      |         |            |         |
| КК нагрузка (мл/мин/г)                                        | 0,78 | <0,0001 | 0,83 | 0,0004  | 0,82 | 0,0003  | 0,76       | <0,0001 |
| КК покой (мл/мин/г)                                           | 0,92 | 0,04    | 0,84 | 0,06    | 0,85 | 0,00075 | 0,94       | 0,14    |
| РМК                                                           | 0,66 | <0,0001 | 0,79 | 0,0001  | 0,74 | <0,0001 | 0,71       | <0,0001 |
| Абсолютный РМК (мл/мин/г)                                     | 0,73 | <0,0001 | 0,81 | 0,0002  | 0,79 | <0,0001 | 0,77       | <0,0001 |
| <b>Группа сравнения</b>                                       |      |         |      |         |      |         |            |         |
| КК нагрузка (мл/мин/г)                                        | 0,77 | <0,004  | 0,61 | <0,0001 | 0,83 | 0,06    | 0,68       | 0,0003  |
| КК покой (мл/мин/г)                                           | 0,89 | 0,04    | 0,83 | 0,06    | 0,87 | 0,03    | 0,84       | 0,065   |
| РМК                                                           | 0,43 | <0,0001 | 0,38 | 0,0001  | 0,63 | <0,0001 | 0,42       | <0,0001 |
| Абсолютный РМК (мл/мин/г)                                     | 0,56 | <0,0001 | 0,54 | <0,0001 | 0,79 | <0,0001 | 0,77       | <0,0001 |

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. W – критерий Шапиро-Уилка; p – уровень значимости.

Таблица 4. Проверка статистического закона распределения данных перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с многососудистым и одно-, двухсосудистым поражением сосудов сердца

|               | ПНА  |         | ОА   |         | ПКА  |         | Общее |        |
|---------------|------|---------|------|---------|------|---------|-------|--------|
|               | W    | p       | W    | p       | W    | p       | W     | p      |
| SSS           | 0,76 | <0,0001 | 0,83 | 0,0004  | 0,78 | <0,0001 | 0,88  | <0,003 |
| Stress Extent | 0,78 | <0,0001 | 0,91 | 0,02    | 0,82 | 0,0003  | 0,83  | 0,0006 |
| SRS           | 0,81 | 0,0002  | 0,69 | <0,0001 | 0,40 | <0,0001 | 0,91  | 0,03   |
| Rest Extent   | 0,83 | 0,0005  | 0,84 | 0,0008  | 0,82 | 0,0003  | 0,87  | <0,009 |
| SDS           | 0,67 | <0,0001 | 0,76 | 0,04    | 0,91 | <0,0001 | 0,87  | 0,003  |

|                          | ПНА  |         | ОА   |         | ПКА  |         | Общее |         |
|--------------------------|------|---------|------|---------|------|---------|-------|---------|
|                          | W    | p       | W    | p       | W    | p       | W     | p       |
| Extent Normal myocardium | 0,73 | <0,0001 | 0,9  | 0,01    | 0,90 | 0,02    | 0,9   | 0,02    |
| Extent Fixed defect      | 0,44 | <0,0001 | 0,29 | <0,0001 | 0,69 | <0,0001 | 0,47  | <0,0001 |
| Extent Reversible defect | 0,66 | <0,0001 | 0,88 | 0,005   | 0,85 | 0,002   | 0,86  | 0,002   |

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. SSS – нарушение перфузии на нагрузке; Stress Extent – площадь дефекта перфузии на нагрузке; SRS – нарушение перфузии; Rest Extent – площадь дефекта перфузии в условиях покоя; SDS – разница SSS-SRS; Extent Normal myocardium – площадь интактного миокарда; Extent Fixed defect – площадь стабильного дефекта; Extent Reversible defect – площадь преходящего дефекта перфузии; W – критерий Шапиро-Уилка; p – уровень значимости.

Таблица 5. Проверка статистического закона распределения данных динамической ОФЭКТ в группе пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий

|                           | ПНА  |         | ОА   |        | ПКА  |         | Глобальный |         |
|---------------------------|------|---------|------|--------|------|---------|------------|---------|
|                           | W    | p       | W    | p      | W    | p       | W          | p       |
| КК нагрузка (мл/мин/г)    | 0,74 | <0,0001 | 0,83 | 0,0003 | 0,80 | <0,0001 | 0,75       | <0,0001 |
| КК покой (мл/мин/г)       | 0,92 | 0,04    | 0,84 | 0,0004 | 0,86 | 0,001   | 0,90       | 0,01    |
| РМК                       | 0,65 | <0,0001 | 0,83 | 0,0004 | 0,74 | <0,0001 | 0,71       | <0,0001 |
| Абсолютный РМК (мл/мин/г) | 0,75 | <0,0001 | 0,87 | 0,002  | 0,82 | 0,0003  | 0,80       | 0,0001  |

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; РМК – резерв миокардиального кровотока. W – критерий Шапиро-Уилка; p – уровень значимости.

Таблица 6. Проверка статистического закона распределения данных инвазивной коронарной ангиографии в группе пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий

|                                  | Ствол ЛКА |       | ПНА  |         | ОА   |         | ПКА  |         | Общее |        |
|----------------------------------|-----------|-------|------|---------|------|---------|------|---------|-------|--------|
|                                  | W         | p     | W    | p       | W    | p       | W    | p       | W     | p      |
| Максимальная степень стеноза (%) | 0,82      | 0,008 | 0,63 | <0,0001 | 0,76 | <0,0001 | 0,86 | 0,0012  | –     | –      |
| Segment Stenosis Score           | 0,68      | 0,004 | 0,84 | 0,0007  | 0,85 | 0,00095 | 0,79 | <0,0001 | 0,83  | 0,0004 |

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. W – критерий Шапиро-Уилка; p – уровень значимости.

Таблица 7. Проверка статистического закона распределения данных перфузионной сцинтиграфии миокарда в группе пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий

|                          | ПНА  |         | ОА   |         | ПКА  |         | Общее |         |
|--------------------------|------|---------|------|---------|------|---------|-------|---------|
|                          | W    | p       | W    | p       | W    | p       | W     | p       |
| SSS                      | 0,65 | <0,0001 | 0,79 | <0,0001 | 0,79 | <0,0001 | 0,79  | <0,0001 |
| Stress Extent            | 0,64 | <0,0001 | 0,83 | 0,0004  | 0,77 | <0,0001 | 0,87  | 0,002   |
| SRS                      | 0,82 | 0,0003  | 0,7  | <0,0001 | 0,77 | <0,0001 | 0,895 | 0,009   |
| Rest Extent              | 0,84 | 0,0007  | 0,86 | 0,001   | 0,68 | <0,0001 | 0,93  | 0,09    |
| SDS                      | 0,56 | <0,0001 | 0,72 | <0,0001 | 0,77 | <0,0001 | 0,82  | 0,003   |
| Extent Normal myocardium | 0,64 | <0,0001 | 0,83 | 0,0004  | 0,77 | <0,0001 | 0,87  | 0,002   |
| Extent Fixed defect      | 0,39 | <0,0001 | 0,62 | <0,0001 | 0,49 | <0,0001 | 0,55  | <0,0001 |
| Extent Reversible defect | 0,55 | <0,0001 | 0,85 | 0,0008  | 0,74 | <0,0001 | 0,79  | <0,0001 |

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. SSS – нарушение перфузии на нагрузке; Stress Extent – площадь дефекта перфузии на нагрузке; SRS – нарушение перфузии; Rest Extent – площадь дефекта перфузии в условиях покоя; SDS – разница SSS-SRS; Extent Normal myocardium – площадь интактного миокарда; Extent Fixed defect – площадь стабильного дефекта; Extent Reversible defect – площадь преходящего дефекта перфузии; W – критерий Шапиро-Уилка; p – уровень значимости.

Таблица 8. Проверка статистического закона распределения данных динамической ОФЭКТ в группе одно-, двухсосудистого поражения

|                           | ПНА  |         | ОА   |        | ПКА  |         | Глобальный |         |
|---------------------------|------|---------|------|--------|------|---------|------------|---------|
|                           | W    | p       | W    | p      | W    | p       | W          | p       |
| КК нагрузка (мл/мин/г)    | 0,78 | <0,0001 | 0,83 | 0,0004 | 0,82 | 0,0003  | 0,76       | <0,0001 |
| КК покой (мл/мин/г)       | 0,92 | 0,04    | 0,93 | 0,64   | 0,85 | 0,00075 | 0,94       | 0,14    |
| РМК                       | 0,66 | <0,0001 | 0,79 | 0,0001 | 0,74 | <0,0001 | 0,71       | <0,0001 |
| Абсолютный РМК (мл/мин/г) | 0,73 | <0,0001 | 0,81 | 0,0002 | 0,79 | <0,0001 | 0,77       | <0,0001 |

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток; W – критерий Шапиро-Уилка; p – уровень значимости.

Таблица 9. Проверка закона распределения по группам с гемодинамически значимым и гемодинамически незначимым поражением коронарных артерий

|                     | < 0,75 |      | ≥ 0,75 |         | ≤ 0,8 |        | > 0,8 |         |
|---------------------|--------|------|--------|---------|-------|--------|-------|---------|
|                     | W      | p    | W      | p       | W     | p      | W     | p       |
| SSS                 | 0,82   | 0,04 | 0,62   | <0,0001 | 0,76  | 0,002  | 0,57  | <0,0001 |
| Stress Extent       | 0,89   | 0,03 | 0,57   | <0,0001 | 0,82  | 0,009  | 0,55  | <0,0001 |
| Total SSS           | 0,91   | 0,04 | 0,73   | <0,0001 | 0,83  | 0,01   | 0,65  | <0,0001 |
| Total Stress Extent | 0,89   | 0,03 | 0,79   | 0,0004  | 0,94  | 0,04   | 0,62  | <0,0001 |
| SRS                 | 0,79   | 0,06 | 0,79   | 0,0004  | 0,73  | 0,0008 | 0,83  | 0,008   |
| Rest Extent         | 0,9    | 0,03 | 0,79   | 0,0002  | 0,82  | 0,008  | 0,83  | 0,009   |
| Total SRS           | 0,87   | 0,02 | 0,88   | 0,011   | 0,9   | 0,03   | 0,95  | 0,004   |

Продолжение таблицы 9

|                                   | < 0,75 |       | ≥ 0,75 |         | ≤ 0,8 |         | > 0,8 |         |
|-----------------------------------|--------|-------|--------|---------|-------|---------|-------|---------|
|                                   | W      | p     | W      | p       | W     | p       | W     | p       |
| Total Rest Extent                 | 0,78   | 0,02  | 0,94   | 0,02    | 0,89  | 0,04    | 0,93  | 0,02    |
| SDS                               | 0,81   | 0,04  | 0,51   | <0,0001 | 0,72  | 0,0006  | 0,39  | <0,0001 |
| Extent Normal myocardium          | 0,89   | 0,03  | 0,58   | <0,0001 | 0,82  | 0,008   | 0,55  | <0,0001 |
| Extent Fixed defect               | 0,78   | 0,03  | 0,51   | <0,0001 | 0,5   | <0,0001 | 0,62  | <0,0001 |
| Extent Reversible defect          | 0,89   | 0,03  | 0,54   | <0,0001 | 0,77  | 0,002   | 0,52  | <0,0001 |
| Total SDS                         | 0,86   | 0,02  | 0,77   | 0,0002  | 0,9   | 0,02    | 0,66  | 0,0002  |
| Total Extent Normal myocardium    | 0,89   | 0,03  | 0,79   | 0,0004  | 0,94  | 0,04    | 0,62  | <0,0001 |
| Total Extent Fixed defect         | 0,77   | 0,03  | 0,69   | <0,0001 | 0,69  | 0,0003  | 0,79  | 0,002   |
| Total Extent Reversible defect    | 0,56   | 0,001 | 0,75   | <0,0001 | 0,86  | 0,03    | 0,61  | <0,0001 |
| FFR                               | 0,89   | 0,03  | 0,93   | 0,01    | 0,82  | 0,008   | 0,88  | 0,04    |
| КК нагрузка (мл/мин/г)            | 0,87   | 0,02  | 0,84   | 0,002   | 0,85  | 0,02    | 0,85  | 0,02    |
| Глобальный КК нагрузка (мл/мин/г) | 0,86   | 0,02  | 0,79   | 0,0004  | 0,75  | 0,001   | 0,83  | 0,009   |
| КК покой (мл/мин/г)               | 0,94   | 0,04  | 0,91   | 0,03    | 0,96  | 0,03    | 0,87  | 0,03    |
| Глобальный КК покой (мл/мин/г)    | 0,83   | 0,01  | 0,91   | 0,04    | 0,95  | 0,04    | 0,86  | 0,02    |
| РМК                               | 0,96   | 0,04  | 0,67   | <0,0001 | 0,95  | 0,03    | 0,65  | <0,0001 |
| Глобальный РМК                    | 0,91   | 0,04  | 0,67   | <0,0001 | 0,94  | 0,03    | 0,63  | <0,0001 |
| Абсолютный РМК                    | 0,96   | 0,03  | 0,74   | <0,0001 | 0,94  | 0,02    | 0,71  | 0,0003  |
| Глобальный абсолютный РМК         | 0,92   | 0,02  | 0,76   | 0,0001  | 0,89  | 0,085   | 0,69  | 0,0002  |
| Максимальная степень стеноза      | 0,61   | 0,006 | 0,79   | 0,0003  | 0,64  | <0,0001 | 0,84  | 0,01    |
| Segment Stenosis Score            | 0,8    | 0,01  | 0,83   | 0,001   | 0,81  | 0,007   | 0,76  | 0,001   |

Примечание: SSS – нарушение перфузии на нагрузке; Stress Extent – площадь дефекта перфузии на нагрузке; SRS – нарушение перфузии; Rest Extent – площадь дефекта перфузии в условиях покоя; SDS – разница SSS-SRS; Extent Normal myocardium - площадь интактного миокарда; Extent Fixed defect – площадь стабильного дефекта; Extent Reversible defect – площадь преходящего дефекта перфузии; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток.