

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

На правах рукописи

Шипулин Владимир Владимирович

СЦИНТИГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОКРАТИТЕЛЬНОГО И КОРОНАРНОГО
РЕЗЕРВА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

Завадовский Константин
Валерьевич

Томск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. Обзор литературы. Современные подходы к оценке результатов и прогнозированию исходов лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией.	14
1.1. Общие сведения об этиологии, эпидемиологии, патогенезе и методах лечения больных ишемической кардиомиопатией	14
1.2. Методы диагностики, применяемые при планировании тактики лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией	17
1.2.1. Эхокардиография	17
1.2.2. Магнитно-резонансная томография.....	21
1.2.3. Позитронная эмиссионная томография.....	24
1.2.4. ОФЭКТ	26
1.2.4.1. Перфузионная сцинтиграфия миокарда	26
1.2.4.1.2. Возможности перфузионной сцинтиграфии с изотопами Tl	27
1.2.4.1.3. Возможности перфузионной сцинтиграфии с изотопами ^{99m} Tc.....	31
1.2.4.1.4. Использование функциональной пробы с нитроглицерином	32
1.2.4.1.5. Оценка сократительной функции миокарда левого желудочка.....	34
1.2.4.1.6. Оценка механической диссинхронии левого желудочка.....	35
1.2.4.1.7. Оценка сократительного резерва левого желудочка.....	37
1.2.4.2. Жирные кислоты	41

1.2.4.3. Миокардиальный резерв и кровоток.....	41
1.2.4.4. Радионуклидная томовентрикулография	44
1.3. Результаты многоцентровых исследований.....	46
Глава 2. Материал и методы исследования	51
2.1. Общая характеристика клинического материала	51
2.2. Методы исследования.....	56
2.2.1. Эхокардиография	56
2.2.2. Коронаровентрикулография	57
2.2.3. Радионуклидные исследования	58
2.2.4. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc - метоксиизобутилизонитрилом	58
2.2.5. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом с определением миокардиального кровотока	59
2.2.6. Нагрузочная радионуклидная равновесная томовентрикулография.....	61
2.3. Техника проводимых вмешательств	62
2.4. Методы статистического анализа.....	66
Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение	68
3.1. Возможности нагрузочной радионуклидной томовентрикулографии в определении динамики систолических, диастолических показателей и диссинхронии левого желудочка сердца	68
3.1.1. Дозиметрия	70
3.1.2. Воспроизводимость	71
3.1.3. Контроль качества получаемых изображений.....	74
3.1.4. Динамика показателей нагрузочной РТВГ	76

3.1.5. Сопоставление с ЭхоКГ	83
3.2. Состояние миокардиального кровотока и резерва по данным дОФЭКТ у больных ишемической кардиомиопатией	86
3.3. Возможности нагрузочной РТВГ в прогнозировании течения раннего послеоперационного периода у больных ишемической кардиомиопатией	94
3.4. Возможности нагрузочной радионуклидной томовентрикулографии в прогнозировании повторного ремоделирования ЛЖ в среднесрочном периоде после оперативного лечения больных с ишемической кардиомиопатией.....	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	115
Выводы	124
Практические рекомендации.....	125
Список сокращений	126
Список литературы	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) – форма хронической сердечной недостаточности (ХСН), развивающаяся на фоне обструктивного поражения коронарных сосудов и характеризующаяся выраженной дисфункцией миокарда с неадекватной перфузией и прогрессирующим ремоделированием желудочков сердца [36, 71]. Термин «ремоделирование левого желудочка» описывает изменения глобального геометрического, клеточного и внеклеточного состава левого желудочка в ответ на механический стресс и нейрогормональную активацию, которые происходят при сердечной недостаточности. Первоначальные концепции ремоделирования были представлены в работах, описывающих дилатацию желудочков и изменения кардиомиоцитов после инфаркта миокарда у крыс [91] и людей [70]. Впоследствии Pfeffer с соавт. [181] представил фундаментальную концепцию, согласно которой структурные аспекты ремоделирования определяются и количественно оцениваются с помощью сдвигов в соотношении конечного диастолического давления и объема желудочков. Эти сдвиги, которые возникают в результате изменений длины, ширины и организации миоцитов, связаны с множеством клеточных, внеклеточных и молекулярных изменений [270]. Известны три основных механизма, способствующие ремоделированию левого желудочка при инфаркте миокарда: расширение зоны инфаркта в подострой стадии, неишемическое распространение инфаркта на соседний миокард (апоптоз миоцитов и формирование фиброза в результате увеличения систолического стресса пограничной зоны), гипертрофия и дилатация ЛЖ в постинфарктный период. Установлено, что размер зоны инфаркта является значимым предиктором ремоделирования ЛЖ: риск ремоделирования ЛЖ возрастает в 2,8 раза на каждые 10% увеличения размеров инфаркта. Тем не менее, этот процесс может быть остановлен или обращен вспять – в этом случае применяется термин «обратное ремоделирование» [111].

В ряде исследований было показано, что хирургическое лечение ИКМП, включающее максимальную реваскуляризацию, реконструкцию полости левого желудочка (ЛЖ) и пластику митрального клапана, имеет преимущество над консервативной терапией [10]. Однако до 36% пациентов демонстрируют продолжающееся ремоделирование ЛЖ в отсроченном периоде после оперативного лечения ИКМП [16], что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [111].

Наличие сократительного резерва в виде ответа кардиомиоцитов на инотропную стимуляцию усилением сократимости – известный прогностический критерий восстановления функции миокарда после реваскуляризации [174]. Однако ввиду указанной выше статистики можно сделать вывод о том, что имеющиеся критерии не позволяют в полной мере прогнозировать отдаленные исходы ИКМП и производить отбор для хирургического лечения.

Имеются данные, что показатели механической диссинхронии (МД), определяемые методами ядерной медицины, имеют прогностическое значение у пациентов с ИКМП [8, 57, 106, 187, 210]. В последние годы все большее значение уделяется изучению стресс-индуцированных изменений МД [131, 144, 145, 194–196]. Большинство исследований в этом направлении использует перфузионную сцинтиграфию миокарда (ПСМ) – метод, основанный на накоплении радиофармпрепарата непосредственно кардиомиоцитами, то есть визуализирует стенку левого ЛЖ. При этом показатели сократительной функции и диссинхронии оцениваются исходя из систолического утолщения стенки ЛЖ [44]. Однако пациенты с ИКМП, как правило, характеризуются обширными дефектами перфузии, которые оказывают существенно влияние на точность оценки указанных показателей [6].

Радионуклидная томовентрикулография (РТВГ) – метод, основанный на индикации меченного ^{99m}Tc пула крови. Таким образом, исключается влияние указанных выше факторов на оценку сократительной функции и диссинхронии [49, 52]. Кроме того, РТВГ использует для анализа диссинхронии несколько тысяч точек в пространстве и анализирует усредненные данные нескольких сердечных

циклов (в отличие от эхокардиографии (ЭхоКГ), где анализу подвергаются несколько точек и несколько сердечных циклов) [195]. Методика сравнима с магнитно-резонансной томографией (МРТ) в аспекте точности определения как объемов и сократительной функции обоих желудочков сердца, так и МД [189]. При этом РТВГ обладает высокой воспроизводимостью, низкой операторзависимостью [189], а также прогностической значимостью у пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса ЛЖ [144, 222]. Однако использование данного подхода для изучения стресс-индуцированных изменений диссинхронии до недавнего времени не находило широкого применения ввиду весьма продолжительного времени записи [194].

Внедрение гамма-камер с ультрабыстрыми детекторами на основе кадмий-цинк-теллура (CZT) позволило значительно сократить время сцинтиграфических исследований [222], что сделало возможным их проведение у пациентов с тяжелыми формами ХСН на фоне инотропной стимуляции.

При этом в настоящее время отсутствуют сведения о применении РТВГ на фоне нагрузочного стресс-теста с использованием гамма-камер с CZT детекторами.

Внедрение CZT гамма-камер сделало возможным, помимо упомянутого выше нагрузочного РТВГ, проведение динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ДОФЭКТ) и, таким образом, изучение состояния миокардиального кровотока и резерва [26]. Отношение величин миокардиального кровотока по венечным артериям на фоне стресс-теста и в условиях покоя является показателем резерва миокардиального кровотока, который отражает состояние как макро-, так и микроциркуляторного русла сосудистой сети сердца. Это отличает данный показатель от фракционного резерва кровотока, который определяется во время инвазивной коронарной ангиографии как отношение давлений дистальнее и проксимальнее стеноза на фоне гиперемии. Таким образом, с помощью фракционного резерва кровотока возможно оценить только постстенотический градиент давления в крупных артериях [258]. «Золотым стандартом» в оценке миокардиального кровотока является позитронно-

эмиссионная томография (ПЭТ) [28], однако доступность кардио-ПЭТ в мире значительно уступает однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). В литературе имеются данные о прогностическом значении показателей миокардиального кровотока (МК) и резерва (РМК) у пациентов с ИКМП, полученных посредством ПЭТ [27, 143, 163]. Данный подход весьма удобен, так как позволяет провести также оценку жизнеспособности миокарда, что крайне важно у данной группы пациентов [27, 28]. Известно, что ОФЭКТ демонстрирует значения миокардиального кровотока ниже по сравнению с ПЭТ, что связано, помимо других факторов, с особенностями фармакокинетики применяемых радиофармпрепаратов (РФП) [93, 213, 236], что необходимо принимать во внимание при сравнении результатов исследований миокардиального кровотока посредством ПЭТ и ОФЭКТ. На сегодняшний день работ по использованию ОФЭКТ в аспекте оценки МК, РМК и их прогностических возможностей у пациентов с ИКМП в литературе не встречается.

Цель исследования.

Опираясь на данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, изучить сократительный резерв левого желудочка и резерв миокардиального кровотока у пациентов с ишемической кардиомиопатией и разработать на этой основе сцинтиграфические критерии прогнозирования эффективности комплексного хирургического лечения данной патологии.

Задачи исследования.

1. Разработать протокол выполнения нагрузочной радионуклидной равновесной томовентрикулографии на гамма-камерах, оснащенных CZT детекторами, с целью определения сократительного резерва ЛЖ сердца.
2. По данным нагрузочной радионуклидной равновесной томовентрикулографии изучить состояние сократительного резерва ЛЖ сердца у пациентов с ИКМП перед выполнением комплексного хирургического лечения.

3. На основе данных динамической ОФЭКТ изучить состояние миокардиального кровотока и резерва миокардиального кровотока левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

4. Оценить значимость показателей сократительного резерва ЛЖ, полученных при выполнении нагрузочной РТВГ, в прогнозировании эффективности комплексного хирургического лечения ИКМП.

Научная новизна:

1. Впервые на основе данных нагрузочной радионуклидной равновесной томовентрикулографии изучена динамика показателей сократительной функции и диссинхронии ЛЖ у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

2. У пациентов с ИКМП впервые изучена воспроизводимость и вариабельность показателей сократительной функции и механической диссинхронии, полученных посредством нагрузочной радионуклидной равновесной томовентрикулографии на гамма-камере, оснащенной CZT детекторами.

3. Получены новые данные о взаимосвязи стресс-индуцированных изменений показателей сократительной функции и механической диссинхронии ЛЖ, полученных на основе нагрузочной РТВГ с результатами стресс-ЭхоКГ.

4. Впервые получены данные о прогностической значимости показателей стресс-индуцированных изменений сократительной функции и механической диссинхронии ЛЖ в аспекте определения эффективности комплексного хирургического лечения ишемической кардиомиопатии.

5. Впервые, по данным динамической ОФЭКТ на CZT гамма-камере, установлены особенности регионарного миокардиального кровотока и резерва миокардиального кровотока у пациентов с ИКМП.

Научно-практическая значимость

- Полученные результаты дополняют и расширяют существующие представления о возможностях использования радионуклидных методов в планировании тактики лечения пациентов с ИКМП.

- Показано, что паттерны стресс-индуцированного изменения сократительной функции и механической диссинхронии ЛЖ ассоциированы с осложненным течением раннего послеоперационного периода, а также с развитием повторного ремоделирования ЛЖ в среднесрочном периоде после оперативного лечения ИКМП.
- Предложенные подходы к томосцинтиграфической оценке сократительной функции и ЛЖ могут быть использованы в процессе планирования тактики лечения пациентов с ИКМП.

Методология и методы исследования

Объект исследования:

— сократительная функция, механическая диссинхрония и миокардиальный кровоток у пациентов с ИКМП.

Предмет исследования:

— паттерны стресс-индуцированного изменения сократительной функции и диссинхронии ЛЖ по данным нагрузочной РТВГ; состояние миокардиального кровотока и резерва по данным дОФЭКТ у пациентов с ИКМП.

— выявление взаимосвязи паттерна стресс-индуцированного изменения сократительной функции и диссинхронии ЛЖ, полученных на дооперационном этапе, посредством нагрузочной РТВГ с осложненным течением раннего послеоперационного периода после оперативного лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией;

— выявление взаимосвязи паттерна стресс-индуцированного изменения сократительной функции и МД ЛЖ, полученных посредством нагрузочной РТВГ на дооперационном этапе, с вероятностью повторного ремоделирования ЛЖ через год после хирургического лечения ИКМП.

Положения, выносимые на защиту

1) нагрузочная радионуклидная равновесная томовентрикулография позволяет выявить наличие сократительного резерва и оценить динамику показателей механической диссинхронии у пациентов с ИКМП;

2) показатели, полученные посредством нагрузочной РТВГ, обладают прогностической значимостью в аспекте прогнозирования течения послеоперационного периода у пациентов с ИКМП.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику НИИ кардиологии Томского НИМЦ и могут быть использованы в других отделениях и клинических центрах, занимающихся проблемами диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности. По результатам исследования получено два патента на изобретение «Способ неинвазивной оценки сократительного резерва левого желудочка сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией» (№ 2018115379 от 24.04.2018 г.) и «Способ прогнозирования риска развития повторного ремоделирования миокарда левого желудочка сердца в течение 12 месяцев после хирургического лечения ишемической кардиомиопатии» (№ 2020117057 от 12.05.2020 г.).

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки (n=108), использованием методик (однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МИБИ, динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МИБИ с определением миокардиального кровотока, нагрузочной радионуклидной равновесной томовентрикулографии), адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа.

Личный вклад автора

Постановка цели и задач, формирование дизайна работы, аналитический обзор литературы, получение первичных данных, их обработка, анализ и интерпретация, последующая подготовка научных публикаций и докладов на научных конференциях, а также апробация материалов диссертационного исследования выполнены лично автором.

Апробация материалов диссертации и публикации

Основные положения диссертационной работы представлены на:

1. II Российский форум по сердечной недостаточности и заболеваниям миокарда, 14–15 сентября 2017 г., Томск, Россия.
2. IX межрегиональная научно-практическая сессия молодых ученых «Наука-практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний, 8 февраля 2019 г., Кемерово, Россия.
3. Международный конгресс «Heart Failure 2019 – 6th World Congress on Acute Heart Failure», 25–28 мая 2019, Афины, Греция.
4. XIX всероссийский научно-практический семинар молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии», 5 июня, Томск, Россия.
5. Международный конгресс «Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine», 12–16 октября 2019, Барселона, Испания.
6. Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов, 6–8 октября 2019 г., Москва.
7. X межрегиональная научно-практическая сессия молодых ученых «наука-практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний, 7 февраля 2020 г., Кемерово.
8. Международный конгресс «Кардиостим 2020», 26–29 февраля 2020 г., Санкт-Петербург.
9. Международный конгресс «Heart Failure 2020», 24–26 мая 2020 г., Барселона, Испания.
10. Международный конгресс «Congress of the European Association of Nuclear Medicine», 22–30.10.2020 г., Вена, Австрия.
11. Международный конгресс «Congress of the European Association of Nuclear Medicine», 22–30.10.2020 г., Вена, Австрия.
12. Всероссийский конгресс молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины», 19–20.11.2020 г., Томск, Россия.

13. Международный конгресс «69th International Congress Of the European Society of Cardiovascular and Endovascular Surgery ICNC», 26–27.03.2021 г., online.
14. Международный конгресс «The International Conference on Nuclear Cardiology and Cardiac CT», 9–11 мая 2021 г., online
15. XII Международный конгресс «Невский радиологический форум-2021», 7–10 апреля, г. Санкт-Петербург, Россия.
16. II Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 28–29 апреля 2021 г., online.

Публикации:

По материалам диссертации опубликовано 25 научных работ, из них 7 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, их них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования WOS и 7 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus; 2 патента на изобретение (Патент РФ № 2018115379 от 24.04.2018 г.; Патент РФ № 2020117057 от 12.05.2020 г.); 6 тезисов в материалах международных конференций, 10 тезисов в материалах всероссийских конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результатов собственного исследования и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 270 источников, из них 30 – отечественных и 240 – зарубежных. Работа содержит 16 таблиц и 16 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Современные подходы к оценке результатов и прогнозированию исходов лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией.

1.1. Общие сведения об этиологии, эпидемиологии, патогенезе и методах лечения больных ишемической кардиомиопатией

Хроническая сердечная недостаточность была и остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире [1, 154, 230, 261]. Так, в Соединенных Штатах Америки 5,7 миллионов пациентов страдают от сердечной недостаточности при ежегодной заболеваемости, превышающей 870 000 случаев. К 2030 г. прогнозируется увеличение этой цифры до 8 миллионов [153]. В России с 1998 по 2014 гг. было выявлено увеличение числа пациентов с III–IV функциональными классами ХСН с 1760000 до 5997000 человек, причем значительно возросла роль такого этиологического фактора, как перенесенный острый инфаркт миокарда (ИМ) – с 5,8 до 15,3% [261]. Последние данные говорят о том, что на фоне современной терапии годовая смертность больных с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ равняется 8,8% [47]. В случае если при ХСН наблюдается выраженное снижение ФВ ЛЖ на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), используется термин «ишемическая кардиомиопатия» (ИКМП) [36]. Современное определение ИКМП включает в себя следующие критерии: фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$, увеличение его объемов, ИМ или реваскуляризация в анамнезе, стенозирующее поражение ($>75\%$) ствола левой коронарной артерии либо проксимальный стеноз передней нисходящей артерии; стенозирующее поражение двух и более коронарных артерий [71]. Частота развития ИКМП у больных ИБС, по данным разных авторов, варьирует от 14 до 36% [16].

Ишемическая кардиомиопатия допускает консервативную и оперативную тактику лечения. Результаты лечения пациентов с ИКМП значительно

улучшились благодаря введению в практику комплексной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами альдостерона, статинами, β -блокаторами и антитромбоцитарной терапии. Однако даже при оптимальной лекарственной терапии 1–2-годичная смертность среди пациентов с ИКМП может достигать 50% [69, 120, 141, 170]. Современная концепция хирургического лечения при ИКМП включает в себя воздействие на 3 важнейшие патофизиологические составляющие болезни (принцип «triple V»): коронарные сосуды (Vessels), митральный клапан (Valve), ЛЖ (Ventricle). В то же время хирургическое лечение, ввиду большого объема операции и необходимости длительного применения искусственного кровообращения (ИК), само по себе сопряжено с повышенным риском. Поэтому особенно остро стоит вопрос о выборе тактики лечения данных пациентов. В этом аспекте ключевую роль играют визуализирующие методы диагностики [174].

Правильная интерпретация результатов визуализирующих методов исследования невозможна без понимания патофизиологических изменений, происходящих в миокарде при его ишемии.

В этой связи важно обозначить понятие «жизнеспособного миокарда» (ЖМ) – области миокарда с нарушенной вследствие ишемии сократимостью, но сохранившие способность к ее восстановлению после реперфузии [174, 200]. Кроме того, выделяют более «узкие» термины, такие как гибернация и станнинг. Непродолжительные эпизоды преходящей ишемии приводят к станнингу [34], проявляющемуся зонами сниженной сократительной функции в сочетании с нормальной перфузией в покое. При более продолжительных и постоянных эпизодах ишемии миокард может переходить в состояние гибернации, выражающееся в снижении сократительной функции в ассоциации со сниженной перфузией. При этом, если в станированном миокарде метаболизм кардиомиоцитов остается нормальным, то в гибернированном происходит сдвиг метаболизма к анаэробному [183].

В норме основным источником энергии для кардиомиоцитов служат свободные жирные кислоты, которые окисляются в митохондриях за счет окислительного фосфорилирования, и лишь 5% потребности в аденозинтрифосфате покрываются за счет гликолиза и метаболизма кетоновых тел [64, 98, 135]. В условиях гибернации, ввиду постоянной и периодической ишемии, возникает снижение β -окисления жирных кислот и переход метаболизма кардиомиоцитов на анаэробный гликолиз. В дальнейшем происходят изменения клеточной дифференцировки, в ходе чего повышается запас гликогена, возникает потеря саркомеров и миофибрилл, а также развивается фиброз [74, 83, 248, 269]. При нарушении энергетического обмена кардиомиоцитов снижается их инотропная способность и падает синхронность сокращения – возникает механическая диссинхрония. При этом несогласованное сокращение различных участков сердечной мышцы ведет к неэффективности ее работы и прогрессирующему снижению насосной функции, прогрессированию сердечной недостаточности [266].

Трактовка понятия «жизнеспособный миокард» возможна как с позиции ишемической дисфункции кардиомиоцитов до лечения, так и с позиции восстановления локальной и глобальной контрактильности после лечения [199, 200]. В настоящее время ПЭТ с фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) является стандартным методом выявления жизнеспособного миокарда [201]. Это обусловлено тем, что именно нормальное накопление ^{18}F -ФДГ кардиомиоцитами, отражающее их сохраненный метаболизм, является наиболее специфичным признаком, позволяющим дифференцировать рубцовую ткань и миокард, способный к восстановлению своей функции [142, 260].

Iskandrian A.E. с соавт. выделил следующие группы пациентов, которым показана оценка жизнеспособности миокарда: 1 – пациенты с ишемической кардиомиопатией (ФВ ЛЖ < 40% при многососудистом поражении коронарных артерий), в том числе (а), без стенокардии, (б) с выраженной стенокардией, (в) с сердечной недостаточностью, (г) с сопутствующими тяжелыми нарушениями

ритма сердца; 2 – пациенты после острого ИМ с обширной областью дисфункционального миокарда и тяжелым поражением инфаркт-зависимой венечной артерии [99].

Важность вопроса определения ЖМ продиктована тем, что наличие его после острого ИМ может служить субстратом для развития злокачественных аритмий [90], сердечной недостаточности и ремоделирования ЛЖ [179]. В то же время имеются убедительные данные, что реваскуляризация жизнеспособных зон миокарда улучшает долгосрочный прогноз у таких пациентов значительно более эффективно, чем медикаментозная терапия [10, 169, 269].

Таким образом, основной задачей диагностики является ответ на вопрос: восстановит ли постинфарктный миокард свою сократительную функцию после операции у конкретного пациента, или же риски от вмешательства перевешивают потенциальную пользу? Различные визуализирующие методы диагностики позволяют оценить патологические изменения, происходящие в сердце при ИКМП, с различных сторон: от клеточного (ПЭТ, ОФЭКТ) до анатомического уровня (ЭхоКГ, МРТ).

1.2. Методы диагностики, применяемые при планировании тактики лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией

1.2.1. Эхокардиография

Эхокардиография является наиболее широкодоступным визуализирующим методом обследования пациентов в кардиологической практике. Такие параметры, как индекс нарушения локальной сократимости, толщина стенки в диастолу и выраженность митральной регургитации, являются хорошо изученными маркерами ишемического поражения сердца и имеют прогностическое значение [174]. Показатели ЭхоКГ в покое могут быть использованы для идентификации ЖМ: так, имеются данные, что толщина стенки ЛЖ >8 мм в диастолическую фазу сокращения может прогнозировать

восстановление сократительной функции после реваскуляризации с чувствительностью 75% и специфичностью 80%, тогда как толщина стенки <6 мм практически исключает благоприятный исход (отрицательная предсказательная значимость (ОПЗ) 93%) [55]. Нарушение локальной сократимости также имеет прогностическое значение [138, 197]. Так, у пациентов со значительно сниженной систолической функцией (индекс нарушения локальной сократимости >2,50) положительный ответ на стресс-тест с низкими дозами добутамина позволяет стратифицировать пациентов на группы низкого и высокого риска (11 и 30% риска НСС в течение 1 года). У пациентов со значением индекса нарушения локальной сократимости 2,00–2,49 риск НСС был значительно ниже после реваскуляризации по сравнению с пациентами, получавшими медикаментозное лечение (7,5 и 20,5% соответственно) [174].

Однако возможности ЭхоКГ в условия функционального покоя в аспекте прогнозирования восстановления функции ЛЖ после реваскуляризации ограничены. Применение стресс-теста с инотропными агентами значительно повышает информативность метода в диагностике ЖМ [174]. Чувствительность и специфичность ЭхоКГ с добутамином в отношении восстановления функции ЛЖ после реваскуляризации составляет 71–97 и 63–95% соответственно [174]. Однако усиление сократимости в ответ на введение добутамина зависит как от пораженности микроциркуляторного русла (необходимого для энергообеспечения сократительных белков), так и от резерва миокардиального кровотока. Ввиду этого метод стресс-ЭхоКГ может обладать меньшей чувствительностью в аспекте определения ЖМ по сравнению с методами, оценивающими кровоток, ввиду того, что резерв кровотока может быть значительно снижен при сравнительно интактном микроциркуляторном русле [204]. Контрастная ЭхоКГ позволяет производить оценку перфузии миокарда и, согласно данным мета-анализа, имеет значения чувствительности и специфичности в аспекте восстановления сократительной функции миокарда после реваскуляризации 85 и 70% соответственно [204].

Эхокардиографическая оценка деформации позволяют получить дополнительные, более чувствительные данные о регионарной сократимости миокарда с помощью двухмерной ЭхоКГ [19]. Vansaletal. с соавт. [19] показали, что измерения продольной и циркулярной деформации в состоянии покоя и на фоне низких доз добутина позволяют прогнозировать восстановление функции миокарда после реваскуляризации. Hoffmannetal. с соавт. [92] продемонстрировали, что увеличение скорости систолической деформации на $\geq 0,23/\text{с}$, имеет чувствительность 83% и специфичность 84% в распознавании ЖМ по сравнению с ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. Глобальная продольная деформация считается наиболее мощным параметром и имеет лучшую воспроизводимостью по сравнению с другими индексами деформации ЛЖ. Gjesdal с соавт. [78] показали, что возможности показателей пиковой систолической скорости продольной деформации сопоставимы в аспекте разграничения зон инфаркта и интактного миокарда с МРТ с отсроченным контрастированием. Значение данного показателя, равное -15% , продемонстрировало чувствительность 83% и специфичность 93% в определении постинфарктного миокарда. Буховец И.Л. с соавт. [247] впервые на основе изучения параметров функциональной и структурно-геометрической перестройки левого желудочка у больных с ИБС и постинфарктной аневризмой выявили наиболее значимые для определения типа ремоделирования показатели: митрально-септальная сепарация (EPSS) и глобальный пиковый систолический продольный стрейн (GLPS).

Отношение раннего потока через митральный клапан к скорости глобальной систолической деформации (E/e'_{sr}) наряду с показателями глобальной продольной деформации явились независимыми предикторами НСС причин среди пациентов с ИКМП (ОР 1,41 и 1,48 соответственно) в исследовании Chan с соавт. [40]. Эти данные подтверждаются работой Lassen с соавт. [127]: E/e'_{sr} : отношение рисков (ОР) 1,02, доверительный интервал (ДИ95%) 1,02–1,03; $p=0,007$; глобальная продольная деформация: ОР 1,12; ДИ95% 1,03–1,23; $p=0,01$.

Понятие сердечной мощности было предложено А. Marmor и соавт. [147] в 2001 г. в качестве количественного показателя сердечного резерва. Cortigiani и соавт. [53] предложили вычисление отношения мощности к массе ЛЖ, чтобы лучше объяснить изменения в сократительном резерве ЛЖ и жизнеспособности миокарда у больных с ХСН. Концепция этого соотношения заключается в том, что более сильный желудочек с большим количеством жизнеспособного миокарда будет сокращаться до более высокой выходной мощности на фоне нагрузки. Было также установлено, что отношение мощности ЛЖ к массе миокарда ЛЖ на пике стресс-эхокардиографии с добутамином имеет прогностическую ценность у пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ. Согласно данным литературы отношение пиковой мощности к массе имеет преимущества по сравнению с другими показателями, используемыми для оценки сократительного резерва сердца. В отличие от эластичности ЛЖ и ФВ ЛЖ этот показатель не требует расчета объемов ЛЖ, что часто является технически проблематичным из-за трудностей в обнаружении границы эндокарда ЛЖ [9]. Кроме того, данное отношение учитывает показатели артериального давления (аналогично эластичности ЛЖ) и массы ЛЖ, которые являются признанными прогностическими показателями у этой группы пациентов. Однако подобный подход к определению резервов ЛЖ не был проверен на достоверность в хирургическом лечении больных с ИКМП. Имеющиеся сведения весьма противоречивы. Так, в исследовании Шипулина В.М. с соавт. [268] показатели сердечной мощности не продемонстрировали значимости в аспекте прогнозирования осложненного течения раннего послеоперационного периода после хирургической коррекции ИКМП. В то же время, в исследовании Cortigiani и соавт. [53] продемонстрировали отношение шансов (ОШ) 4,05 (ДИ95% 1,36–12,0; $p=0,01$) для показателя отношения силы к массе на фоне стресс-теста $\leq 0,50$ Вт/100г. Pugliese с соавт. также выявили прогностическую значимость указанного индекса $\leq 0,6$ Вт/100 г в долгосрочном прогнозе НСС у пациентов с ИКМП (ОР 0,004, ДИ95% 0,004–0,3; $p = 0,002$), наряду с пиковым потреблением кислорода ≤ 14 мл/мин/кг [182].

Таким образом, ЭхоКГ обладает широкими возможностями в диагностике и прогнозировании течения заболевания у больных с ИКМП, однако данная модальность характеризуется наименьшей из всех методов лучевой диагностики воспроизводимостью: несмотря на то, что такие показатели, как скорость деформации и отношение силы к массе ЛЖ обладают меньшей межоператорской вариабельностью, результат их вычисления по-прежнему сильно зависит от постановки датчика и качества акустического окна [12].

1.2.2. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография позволяет получить информацию как о структурно-анатомических особенностях миокарда, так и о его сократительной функции. На сегодняшний день МРТ признается золотым стандартным определением объемных показателей желудочков сердца. Жизнеспособность определяется исходя из толщины стенки ЛЖ в диастолу, ответа на стресс-тест с добутамином, а также накоплению гадолиния при отсроченном сканировании [139, 174].

Несмотря на выдающиеся возможности данного метода, количество работ по определению его прогностической значимости в аспекте восстановления сократительной функции у ИКМП не столь велико. После того, как Kim с соавт. [112] продемонстрировали, что у пациентов с обратимой дисфункцией миокарда МРТ с отсроченным контрастированием способно предсказать региональные улучшения сократимости и увеличение ФВ ЛЖ после реваскуляризации, эти данные были подтверждены рядом последующих исследований [13, 15, 68, 81, 100, 109, 137, 155, 187, 203, 219, 231]. Так, Gerber с соавт. [76] продемонстрировали, что при наличии ЖМ по данным МРТ риск НСС при применении исключительно медикаментозной терапии значительно превосходил таковой по сравнению с полной реваскуляризацией компромитированных коронарных артерий (ОР 4,56; ДИ 95% 1,93–10,8). При этом у пациентов с отсутствием ЖМ консервативный подход продемонстрировал лучшие результаты.

Богунецкий с соавт. [243] установили прямую связь между степенью накопления контрастного препарата в сегменте миокарда и вероятностью наличия в нем аритмогенного очага, что связано с риском развития злокачественных аритмий.

Одно из последних исследований в этой области, выполненное Kwon с соавт. [123], продемонстрировало, что наличие ЖМ по данным МРТ с отсроченным контрастированием ассоциировано с меньшими показателями смертности при проведении реваскуляризации в сравнении с медикаментозной терапией, а выживаемость пациентов с ИКМП снижается с увеличением числа сосудистых территорий, подверженных риску. Примечательно, что риск развития НСС, ассоциированный с наличием ЖМ, значительно возрастал при прогрессировании ремоделирования ЛЖ (риск возрастает на 7% при увеличении КСИ на каждые 10%). Таким образом, можно сделать вывод, что именно пациенты с ИКМП находятся в зоне наибольшего риска развития НСС ввиду увеличенных размеров ЛЖ.

Пряхин А.С. с соавт. [262] выявили взаимосвязь количества ЖМ с осложненным течением раннего послеоперационного периода у пациентов с ИКМП. Так, снижение объема ЖМ менее 64,5% увеличивало риск осложнений раннего послеоперационного периода в 8 раз (ОР 8,25; 95% ДИ: 1,45–46,8; $p = 0,017$). В свою очередь, Богунецкий с соавт. [241] продемонстрировали, что КДО ЛЖ менее 192 мл, КСО ЛЖ менее 136 мл при количестве жизнеспособного миокарда более 67% массы ЛЖ ассоциировано с положительно динамикой у пациентов с ИКМП через год после оперативного лечения. В то же время при КДО более 244 мл и КСО более 187 мл, а также количестве ЖМ менее 58% от массы ЛЖ через год после операции у пациентов наблюдалось повторное ремоделирование ЛЖ у прогрессирование ХСН.

По данным метаанализа Romero с соавт. [187] индекс трансмуральности при отсроченном контрастировании миокарда $\geq 50\%$ от общей толщины стенки ЛЖ, демонстрирует чувствительность 95% и ОПЗ 90% в аспекте прогнозирования

восстановления сократительной функции после реваскуляризации. Однако сравнительно низкая специфичность (51%) явилась недостатком данного подхода.

В работе Костиной И.С. с соавт. [251] обнаружен высокий процент совпадения данных ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и МРТ сердца при идентификации трансмурального кардиосклероза (77%). Для а-/дискинетичных сегментов процент совпадения результатов был значительно выше, чем для гипокинетичных (91,6 против 43,5%). Установлена обратная зависимость между объемом участка позднего контрастирования и степенью гипометаболизма глюкозы в поврежденном миокарде ($r=-0,75$; $p<0,001$).

Стресс-МРТ с низкими дозами добутамина продемонстрировала более высокие прогностические показатели относительно восстановления сократительной функции ЛЖ по сравнению с исследованием с отсроченным контрастированием (чувствительность 91%, специфичность 81%, отрицательная предсказательная значимость 75%) [187, 226]. Кроме того, толщина стенки миокарда более 5,5–6,0 мм в конечно-диастолической фазе сокращения ЛЖ показала наибольшее значение чувствительности (96%), благодаря чему авторы сделали предположение об отсутствии необходимости использования контрастного усиления при значениях толщины меньше указанных. Однако низкое значение специфичности (38%), как и в исследовании Romero с соавт. [187], ограничивает применение данного подхода. Последующее проспективное мультицентровое исследование все же показало наличие обратной взаимосвязи между распространенностью рубца и наличием ЖМ даже в зонах с толщиной стенки менее 5,5 мм [205]

Необходимо отметить, что рутинное применение МРТ в кардиологических исследования ограничено аппаратным обеспечением, противопоказаниями со стороны состояния почек (при использовании контраста), а также артефактами, вызванными наличием имплантированных устройств. Помимо этого, исследование (особенно на фоне стресс-теста) занимает длительное время и требует от пациента серии задержек дыхания, что не всегда осуществимо при наличии высоких классов ХСН [30].

1.2.3. Позитронная эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография является на сегодняшний день «золотым стандартом» в оценке ЖМ [100]. ПЭТ обладает более высоким пространственным разрешением относительно ОФЭКТ. Исследование жизнеспособности посредством ПЭТ основано на сопоставлении перфузии и метаболизма, который, как было сказано выше, в случае ишемии «смещается» в сторону утилизации глюкозы. Для исследования перфузии используются несколько препаратов, включая N13-аммоний и Rb82. Для оценки состояния метаболизма применяется ^{18}F -ФДГ. Типичным маркером гибернированного миокарда является так называемое «перфузионно-метаболическое несоответствие» – снижение аккумуляции перфузионных агентов и сохраненное/увеличенное поглощение ^{18}F -ФДГ [139]. Положительная и отрицательная прогностическая значимость исследования в аспекте восстановления сократительной функции дисфункциональных сегментов после реваскуляризации для данного метода исследования составляет 73 и 90% соответственно [100].

Eitzman с соавт. [67] посредством ПЭТ с ^{18}F -ФДГ исследовали 82 пациента с ИБС и систолической дисфункцией перед реваскуляризацией. У тех из них, кто при наличии ЖМ не подвергались реваскуляризации, вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была значительно выше ($p < 0,01$) группы с ЖМ, перенесшей реваскуляризацию. При отсутствии ЖМ различия между группами в развитии НСС выявлено не было. Бокерия с соавт. [244] изучали влияние наличия ЖМ по данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ на осложненное течение раннего послеоперационного периода у больных с ишемической дисфункцией ЛЖ. Авторами было показано, что наличие ЖМ в дисфункциональных сегментах не влияет на течение раннего послеоперационного периода, однако в целом больший объем ЖМ связан с более благоприятным состоянием пациентов после операции.

Метаанализ 20 исследований, включающий 598 пациентов [22], продемонстрировал показатели чувствительности 93% и специфичности 58% для ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в аспекте восстановления сократительной функции миокарда после реваскуляризации. Низкие показатели специфичности в данном случае могли быть обусловлены различной продолжительностью наблюдения пациентов после операции (7 дней – 14 месяцев). Более высокие показатели чувствительности и специфичности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ по сравнению с ОФЭКТ ПСМ были показаны и в исследовании Бокерия с соавт. [245] – 93 и 75% против 89 и 78% соответственно.

При сравнении ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и МРТ с отсроченным контрастированием у пациентов с ИКМП, Klein с соавт. [114] показали хорошую корреляцию при визуальной ($r=0,91$, $p < 0,0001$) и количественной ($r=0,81$, $p < 0,0001$) оценке размера инфаркта миокарда. Kuhl с соавт. [121] выявили обратную корреляцию между степенью трансмуральности инфаркта и поглощением ^{18}F -ФДГ ($r=0,86$, $p < 0,001$). Однако, ввиду большего пространственного разрешения, МРТ способна дифференцировать меньшие по размеру области инфаркта миокарда. Так, Klein с соавт. [114] показали, что более половины (55%) субэндокардиального поражения миокарда, выявленных при помощи МРТ, были квалифицированы ПЭТ как нормальные (без патологии). Kuhl с соавт. [121], в свою очередь, продемонстрировали, что в 36% сегментов, в которых отсутствовала патология по данным ПЭТ, МРТ выявила наличие субэндокардиального поражения. В то же время, Костина с соавт. [251] обнаружили высокий процент совпадения данных ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и МРТ сердца при идентификации трансмурального кардиосклероза (77%), для а-/дискинетичных сегментов процент совпадения результатов был значительно выше, чем для гипокинетичных (91,6 против 43,5%).

Рыжкова с соавт. [263] в своем исследовании ставили целью сопоставление МРТ и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в аспекте предсказания восстановления сократительной функции ЛЖ после эндоваскулярной реканализации хронически окклюзированных коронарных артерий. По данным МРТ нежизнеспособные сегменты продемонстрировали достоверно менее высокие значения показателей,

характеризующих величину и объем рубца по сравнению с сегментами, восстановившими функцию после операции ($73,0 \pm 37$ против $20,4 \pm 33,7\%$, $p < 0,0001$ и $54,1 \pm 33,4$ против $9,8 \pm 16,2\%$, $p < 0,0001$ соответственно). Обратная картина была продемонстрирована при анализе захвата ^{18}F -ФДГ ($51,8 \pm 17$ против $67 \pm 11,6\%$, $p < 0,001$). ROC-анализ продемонстрировал чувствительность и специфичность (80,2 и 78%) для глубины и объема рубца по данным МРТ ≤ 50 , 92,7 и 73,2% для порогового значения указанных показателей $\leq 37,5\%$. Захват ^{18}F -ФДГ $\geq 56,4\%$ и наличие перфузионно-метаболического несоответствия продемонстрировали чувствительность 81,1 и 65,5% и специфичность 67,5 и 83,3% соответственно.

Самое крупное рандомизированное контролируемое исследование роли ПЭТ в ведении пациентов с ИКМП (Recovery Following Revascularization-2 (PARR-2)) будет подробно разобрано ниже в соответствующем разделе.

К ограничениям ПЭТ можно отнести необходимость наличия циклотрона, цену исследования, зависимость результатов от состояния метаболизма пациента.

1.2.4. ОФЭКТ

1.2.4.1. Перфузионная сцинтиграфия миокарда

Наиболее доступным методом визуализации клеточной перфузии миокарда в настоящее время является ОФЭКТ [220, 241, 254]. Этот метод также позволяет оценивать сократительную функцию и диссинхронию ЛЖ [65, 264]. Актуальность данному направлению придает тот факт, что в Российской Федерации функционирует мало специализированных кардиологических ПЭТ-центров, а число гамма-камер неуклонно увеличивается [65]. В свою очередь, рост числа высокоспециализированных медицинских центров, где выполняется хирургическая коррекция ИКМП, повышает потребность кардиологов и кардиохирургов в лучевых исследованиях пациентов подобного профиля.

1.2.4.1.2. Возможности перфузионной сцинтиграфии с изотопами Tl

Ионы таллия, будучи аналогами катионов калия, транспортируются через клеточную мембрану посредством Na/K АТФазы, являясь, таким образом, маркером ее целостности [225]. Важной особенностью таллия служит его способность к «перераспределению» – вымыванию нуклида из ишемизированного миокарда и задержке его выведения из зон со сниженным кровотоком. При этом «замывание» дефекта перфузии наблюдается лишь при сохранении функции клеточных мембран, что является косвенным признаком жизнеспособности кардиомиоцитов [22, 259]. Это свойство таллия позволяет использовать протоколы с ранним и отсроченным сканированием, а также с реинъекцией индикатора, что повышает чувствительность и специфичность этой методики в определении ЖМ [22, 201]. Использование последнего протокола обусловлено тем, что не все стойкие дефекты перфузии представляют собой рубец, и почти 30% пациентов, отсроченные сцинтиграммы которых не демонстрируют перераспределения, на самом деле имеют ЖМ [51].

При ПСМ с таллием большинство исследователей считают жизнеспособными такие сегменты миокарда, захват индикатора в которых превышает 50% (относительно области с максимальной аккумуляцией РФП), а также сегменты с дефектами перфузии, увеличивающими захват РФП на отсроченных изображениях на 10% и более [23, 97, 117].

В метаанализе Schinkel A.F. с соавт. [199] на основании исследований 1980–2007 гг. была проанализирована предсказательная возможность ряда методов визуализации (ЭхоКГ, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, ПСМ с ^{201}Tl и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ) в отношении восстановления региональной и глобальной сократимости ЛЖ, а также прогноза развития неблагоприятных сердечных событий после реваскуляризации либо медикаментозной терапии.

По данным исследований с ^{201}Tl (40 исследований, 1119 пациентов), посвященным прогнозу восстановления локальной сократительной функции

ЛЖ после реваскуляризации, общие значения чувствительности, специфичности, положительной предсказательной значимости (ППЗ) и ОПЗ составили 87, 56, 71 и 78% соответственно; для протоколов с реинъекцией ^{201}Tl (12 исследований, 343 пациента) – 87, 50, 58 и 81% соответственно. Протоколы «покой-перераспределение» имели значимо большую специфичность и ППЗ по сравнению с таковыми, предполагающими реинъекцию ^{201}Tl , тогда как значения чувствительности и ОПЗ были сопоставимы [199].

В аспекте восстановления глобальной сократимости ЛЖ после реваскуляризации были оценены результаты 5 исследований (235 пациентов) с ^{201}Tl . Критерием восстановления глобальной сократительной функции ЛЖ в большинстве исследований было увеличение ФВ ЛЖ в отдаленном периоде $\geq 5\%$ (в абсолютных значениях). Было установлено, что чувствительность, специфичность, ППЗ и ОПЗ составили 84, 53, 76 и 64% соответственно [199].

При сравнении информативности разных методов лучевой диагностики было установлено, что чувствительность радионуклидных модальностей статистически значимо превышает таковую для ЭхоКГ с добутамином в прогнозировании восстановления глобальной контрактильной функции. В показателях специфичности, ППЗ и ОПЗ значимых различий выявлено не было. Однако объем ЖМ, при наличии которого можно прогнозировать улучшение сократимости ЛЖ после реваскуляризации, варьировал от 12 до 38%. Таким образом, осталось неясным, какое количество ЖМ необходимо для прогнозирования улучшения функции ЛЖ после реваскуляризации [199].

Относительно влияния ЖМ на общую смертность были изучены девять исследований (975 пациентов) с ^{201}Tl . Оказалось, что при наличии ЖМ общая смертность была выше при применении медикаментозной терапии в сравнении с реваскуляризацией: 7 и 4% соответственно. В случаях отсутствия ЖМ реваскуляризация была ассоциирована с большей смертностью в сравнении с медикаментозной терапией – 14 и 7% соответственно [199].

Когда референтным методом служило восстановление локальной сократительной функции ЛЖ, радионуклидные методы обладали наибольшей чувствительностью (ПЭТ с ^{18}F -ФДГ – 92%, ^{201}Tl – 87%, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – 83%), тогда как ЭХО-КГ с добутамином имела наибольшие значения специфичности – 79%. Наибольшей ППЗ обладали стресс ЭхоКГ и ПЭТ (76 и 74%), к тому же ПЭТ обладала наибольшей (87%) ОПЗ. Когда «золотым стандартом» являлось восстановление глобальной функции ЛЖ, сцинтиграфические методики имели наибольшие значения чувствительности (сопоставимые между собой), тогда как специфичность, ППЗ и ОПЗ достоверно не различались с прочими модальностями [199].

В более позднем мета-анализе Inaba Y. с соавт. [97], основанном на 5 исследованиях пациентов с ИКМП в период с 1999 по 2003 гг., было установлено, что объем жизнеспособного миокарда (по данным ОФЭКТ с ^{201}Tl) $\geq 38,0\%$ (ДИ95% 26,2–49,7) ассоциирован с более высокой частотой выживаемости пациентов при использовании реваскуляризации по сравнению с консервативной терапией. В большинстве исследований был использован протокол «покой–перераспределение», и жизнеспособными были признаны сегменты миокарда с накоплением РФП $\geq 50\%$ от максимального.

В работе Dilsizian V. с соавт. [63] с помощью протокола «нагрузка–перераспределение–реинъекция» было показано, что реинъекция ^{201}Tl в покое (сразу после записи изображений перераспределения индикатора через 3–4 ч после нагрузки) приводит к увеличению поглощения таллия в 49% регионов с явно необратимыми дефектами перфузии. Это подчеркивает, что количественный анализ изменения накопления ^{201}Tl , происходящий в дефекте перфузии после реинъекции, в дополнение к активности РФП, при анализе картины перераспределения, может быть полезным при выявлении жизнеспособного миокарда.

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволила выявить от 14 до 21% потенциально жизнеспособных сегментов, которые были идентифицированы как нежизнеспособные по данным ПСМ [11, 37, 62].

Однако в случаях выраженного снижения глобальной сократимости ЛЖ, информативность перфузионной сцинтиграфии миокарда с ^{201}Tl снижается. Так, в 1998 г. Srinivasan G. с соавт. [210] выявили достаточно высокую согласованность между данными ОФЭКТ с ^{201}Tl (протокол покой-перераспределение-реинъекция) и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении ЖМ (соответствие 92%). Тем не менее, в подгруппе пациентов с выраженным снижением ФВ ЛЖ (<25%) согласованность обоих методов в выявлении ЖМ оказалась значимо ниже – 43% нежизнеспособных по данным ОФЭКТ сегментов не были признаны таковыми по данным ПЭТ.

Akinboboye O.O. с соавт. [5] провели ПЭТ с ^{18}F -ФДГ 33 пациентам с ИКМП – кандидатам на пересадку сердца, у которых не было обнаружено ЖМ на основании данных ОФЭКТ с ^{201}Tl (различные протоколы, включавшие перераспределение и реинъекцию). Позитронная эмиссионная компьютерная томография с ^{18}F -ФДГ позволила определить жизнеспособность в половине сегментов, признанных нежизнеспособными по данным исследования с ^{201}Tl .

Использование ^{201}Tl предпочтительней РФП на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$ для оценки миокардиального кровотока за счет высокой скорости экстракции и почти линейного поглощения [133, 227]. Однако высокая лучевая нагрузка, длительный период полураспада, гетерогенный спектр излучения, а также сложность получения привели к более широкому распространению РФП на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [82].

Части указанных недостатков лишен отечественный аналог – ^{199}Tl , который не уступает по диагностическим свойствам ^{201}Tl [252, 256, 267], но имеет значительно более короткий период физического полураспада ($T_{1/2} = 7,4$ ч), что позволяет снизить экспозиционную дозу облучения пациента в 5–7 раз и создает возможность для мониторингового наблюдения за состоянием коронарной микроциркуляции.

Так, в исследовании Лишманова Ю.Б. с соавт. [255] посредством ОФЭКТ с ^{199}Tl были обследованы пациенты с ИКМП до операции (протокол: нагрузка-перераспределение-реинъекция в покое) и через 3–4 недели после операции.

Было показано, что при повторной инъекции ^{199}Tl количество аперфузируемых сегментов уменьшилось на 40% по сравнению с перераспределением. Чувствительность и специфичность сцинтиграфии сердца с ^{199}Tl в определении жизнеспособного миокарда составила 96 и 94% соответственно, диагностическая точность – 95%. Авторы делают вывод, что ОФЭКТ с ^{199}Tl в сочетании с его реинъекцией позволяет определить наличие ЖМ в зоне рубцового поражения и прогнозировать эффективность оперативного лечения.

1.2.4.1.3. Возможности перфузионной сцинтиграфии с изотопами $^{99\text{m}}\text{Tc}$

В настоящее время наибольшее распространение в ядерной кардиологии получили перфузионные РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин. В работе Кариг А. с соавт. было показано отсутствие значимых различий в качестве изображений, экстракардиальном захвате, а также глубине и распространенности дефектов перфузии между указанными РФП [107]. Последние представляют собой моновалентные липофильные соединения, которые проникают в кардиомиоциты посредством пассивной диффузии. Однако для удержания их в клетке необходима сохранная функция митохондрий [149, 179]. Короткий период полураспада (6 ч), отсутствие перераспределения и моноэнергетический фотопик сделали препараты на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$ более предпочтительными для проведения сцинтиграфии миокарда. При сравнении изображений, полученных с использованием ^{201}Tl и РФП на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$, во втором случае выявлено лучшее качество изображения (менее выражена аттенюация и артефакты, обусловленные низким счетом импульсов) и, в то же время, несколько меньший размер дефектов перфузии. Однако значимых различий между препаратами выявлено не было [150, 259].

По аналогии с таллием при сцинтиграфии миокарда с РФП на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$ большинство авторов принимают за критерий жизнеспособности степень

накопления индикатора в сегменте более 50% от максимального [23, 65]. В исследовании Zafrir N. с соавт. [234] у пациентов с ИКМП до операции коронарного шунтирования было проведено сравнение диагностической ценности пороговых значений накопления РФП – 50 и 60%. Критериями жизнеспособности, помимо указанных уровней аккумуляции препарата, явились подвижность стенки и ее систолическое утолщение: жизнеспособными признавались сегменты, отвечающие на введение низких доз добутамина изменениями обоих показателей. В результате для порогов в 50 и 60% от максимального накопления РФП чувствительность прогнозирования улучшения подвижности стенки после операции составила 93 и 70% ($p < 0,007$); специфичность – 59 и 86% ($p < 0,001$) соответственно, диагностическая точность составила 77% для обоих допусков; ППЗ – 73 и 86% ($p = 0,04$), ОПЗ – 87 и 70% ($p < 0,02$) соответственно.

По результатам метаанализа Schinkel с соавт. (25 исследований, 721 пациент) значения чувствительности, специфичности, ППЗ и ОПЗ сцинтиграфии миокарда с комплексами ^{99m}Tc в прогнозе восстановления локальной сократительной функции ЛЖ составили 83, 65, 74 и 76% соответственно; глобальной контрактильности ЛЖ – 84, 68, 74 и 80% соответственно [199].

1.2.4.1.4. Использование функциональной пробы с нитроглицерином

С целью определения наличия жизнеспособного миокарда на фоне обширных дефектов перфузии рядом авторов была использована фармакологическая проба с нитроглицерином (сублингвально в дозе 0,4–0,8 мг). Такой подход позволяет избежать характерной для ОФЭКТ недооценки количества жизнеспособного миокарда, обусловленной развитием коллатерального кровотока [98, 133, 227].

При сравнении возможностей оценки жизнеспособности дисфункциональных сегментов миокарда ЛЖ (в сравнении с ПЭТ с ^{18}F -ФДГ) посредством стандартного (в состоянии покоя) протокола ПСМ с ^{99m}Tc -

тетрофосмином и при применении нитратов было показано, что во втором случае чувствительность возрастает с 69 до 81% [82].

В исследовании Макаровой Е.В. с соавт. при проведении дооперационной ОФЭКТ (в покое и после приема нитроглицерина) пациентам с постинфарктной аневризмой ЛЖ, размер дефекта перфузии был равен $37,4 \pm 12,9\%$ и $25,3 \pm 13,7\%$ соответственно. В послеоперационном периоде дефект перфузии составил $23,1 \pm 10,5\%$ [257]. Авторы заключают, что ОФЭКТ с ^{99m}Tc -тетрофосмином и нитроглицериновой пробой позволяет выявлять зоны жизнеспособного миокарда в области постинфарктной аневризмы ЛЖ.

Raja с соавт. [185] сравнивали возможности определения ЖМ при помощи ПСМ с ^{99m}Tc -тетрафосмином (на фоне пробы с нитратами) и $^{18\text{F}}$ -ПЭТ с $^{18\text{F}}$ -ФДГ. В результате было показано, что ОФЭКТ с использованием коррекции аттенюации и применением нитратов имеет хорошую корреляцию ($r = 0,85$) с ПЭТ. Авторы делают вывод, что ОФЭКТ с ^{99m}Tc -тетрофосмином на фоне нитратов (с коррекцией аттенюации) может быть использован для идентификации ЖМ как альтернатива ПЭТ.

По данным ряда зарубежных публикаций сцинтиграфическими критериями жизнеспособности сегментов при использовании пробы с нитроглицерином являются: 1) сегментарное накопление РПФ $>65\%$; 2) улучшение перфузии в сегменте $>10\%$ после применения нитратов, либо 3) улучшение перфузии $\leq 10\%$ при условии восстановления ее до уровня $>65\%$ [65, 199]. При сравнении данных критериев между собой в аспекте прогноза восстановления глобальной сократительной функции ЛЖ после реваскуляризации были получены значения чувствительности и специфичности 67 и 79% (площадь под кривой (area under curve, AUC) 0,74) для критерия 1; 56 и 86% (AUC 0,74) для критерия 2; и 81 и 69% (AUC 0,83) для критерия 3. При этом оптимальное количество сегментов, предсказывающее восстановление глобальной сократительной функции, было >3 для первого критерия, >4 для второго, и >3 для третьего [199].

Значения чувствительности, специфичности, ППЗ и ОПЗ для ОФЭКТ с комплексами ^{99m}Tc относительно прогноза восстановления локальной функции ЛЖ после коронарного шунтирования (КШ) составили 83, 57, 72 и 71% соответственно без использования нитратов (17 исследований, 516 пациентов), и 81, 69, 72 и 78% соответственно с использованием нитратов (8 исследований, 205 пациентов) [199].

Sciagrà R. с соавт. [201] изучали возможности ПСМ с ^{99m}Tc -тетрофосмином в комбинации с нитратами и низкими дозами добутамина в определении ЖМ. Критерием жизнеспособности являлось восстановление локальной сократительной функции миокарда после реваскуляризации. Сегменты классифицировались на основании послеоперационных результатов: дисфункциональные сегменты, не восстановившие своей функции после реваскуляризации, признавались рубцами (трансмуральными и нетрансмуральными, в зависимости от степени накопления РФП). Нитраты вызывали увеличение накопления РФП в областях с гибернированным миокардом значимо больше ($14,9 \pm 20,4\%$, $p < 0,0001$), чем в областях с трансмуральным рубцом ($4,8 \pm 13,4\%$), нетрансмуральным рубцом ($3,3 \pm 13\%$) или стенированным миокардом ($2,2 \pm 8\%$).

1.2.4.1.5. Оценка сократительной функции миокарда левого желудочка

Указанные выше особенности радиофармпрепаратов на основе ^{99m}Tc делают их удобными для выполнения исследований с ЭКГ-синхронизацией (ЭКГ-ПСМ), что позволяет оценивать систолическую и диастолическую функции ЛЖ, определять амплитуду движения (Wall Motion, WM) и систолическое утолщение (Wall Thickening, WT) стенок миокарда ЛЖ [65, 253, 265].

Многие исследования отметили хорошую корреляцию показателей ФВ, конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объемов, измеренных при помощи ЭКГ-ПСМ и ЭхоКГ. В то же время было отмечено, что при дилатации полости ЛЖ увеличиваются и различия в определении

данных показателей. В целом ЭКГ-ПСМ показывает большие значения объемов камер сердца по сравнению с ЭхоКГ, что, вероятнее всего, связано с трехмерной природой ОФЭКТ изображений [207, 2532, 253, 264].

При этом важно иметь в виду, что ЭКГ-ПСМ, в сравнении с равновесной вентрикулографией (РВГ) или инвазивной вентрикулографией, недооценивает ФВ ЛЖ (в среднем на $4,7 \pm 7,3\%$) при наличии обширных ($>20\%$) дефектов перфузии и систолической дисфункции [146]. Эти различия показывают, что значения ФВ, КДО и КСО не могут использоваться взаимозаменяемо для различных методов исследования.

Mabuchi M. с соавт. [140] посредством ЭКГ-ПСМ с ^{99m}Tc -тетрофосмином в покое обследовали 56 пациентов до КИШ, а также через неделю и 3 месяца после операции. Среднее значение ФВ ЛЖ составила 55,3% (мин. 19%; макс. 72%). Авторами было установлено, что пороговые значения подвижности стенки и систолического утолщения, равные $\geq 1,5$ мм и 10% соответственно, являются критериями функционального восстановления потенциально жизнеспособного миокарда после реваскуляризации. При этом значения систолического утолщения имели значимо большую чувствительность и специфичность – 95 и 81% соответственно, по сравнению с накоплением ($>50\%$ от максимального) индикатора в сегменте миокарда (86 и 67% соответственно) и подвижностью стенки (75 и 43% соответственно).

1.2.4.1.6. Оценка механической диссинхронии левого желудочка

ЭКГ-синхронизированная ОФЭКТ позволяет оценивать МД миокарда посредством построения кривой из 600–1000 сердечных циклов, где горизонтальная ось отражает момент начала сокращения участков миокарда, а вертикальная ось – количество сократившихся участков миокарда в различные фазы R-R цикла [44, 265]. Важно отметить, что данная методика обладает низкой вариабельностью, высокой межоператорской воспроизводимостью, т.к. все показатели высчитываются автоматически [131, 253].

При этом может быть вычислен ряд показателей, отражающих временную гетерогенность сокращения различных отделов миокарда, основными из которых являются: 1) Phase standard deviation (PSD) – стандартное отклонение среднего времени сокращения всех отделов миокарда; 2) Phase histogram bandwidth (HBW) – ширина фазовой гистограммы, охватывающая 95% сократившихся участков миокарда; Entropy – разнородность фазовой гистограммы.

Наиболее часто в клинической практике МД оценивают при помощи ЭхоКГ, однако диссинхрония по данным ОФЭКТ – это глобальный показатель, отличающийся по своей природе от эхокардиографического [195]. Прогностическое значение данного индекса было продемонстрировано в большом количестве работ, посвященных прогнозированию эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии [86, 250] и реваскуляризации [8, 172, 178, 239].

В исследовании Chen C.C. с соавт. посредством ПСМ с 201Тl обследовали группу из 75 человек, включавшую больных ИБС как с наличием ИМ, так и без него, а также пациентов без поражения коронарных артерий (контрольная группа). Было показано, что в группе ИБС без ИМ диссинхрония была значительно больше при исследовании на фоне стресс-теста по сравнению с исследованием в покое, тогда как в группе контроля и ИМ соотношение было обратным. Таким образом, авторы делают вывод, что увеличение показателей диссинхронии на фоне стресс-теста свидетельствует о наличии ЖМ [43].

Aljaroudi W. с соавт. продемонстрировали, что у пациентов с ИКМП, которым была выполнена реваскуляризация миокарда, механическая диссинхрония ЛЖ, определенная по показателю PSD, является независимым предиктором НСС (ОШ 1,16; ДИ95% 1,03–1,30, при увеличении PSD на каждые 10° , $p=0,02$). При этом важно отметить, что все пациенты, вошедшие в исследование, имели узкий (<120 мс) комплекс QRS [8].

Park S. с соавт. исследовали взаимосвязь между выраженностью механической диссинхронии, определенной по показателю HBW и повторным

ремоделированием ЛЖ после операции КШ. Обследование проводили до, через 3 и 12 месяцев после операции. Было показано, что показатель HBW, измеренный через 3 месяца после реваскуляризации, является предиктором повторного ремоделирования ЛЖ через 1 год (отношение шансов 1,03, $p<0,05$) со значениями чувствительности 95% и специфичности 56% (для порога HBW 82° , $p<0,001$) [172].

Zhang F. с соавт. предприняли попытку связать диссинхронию ЛЖ с наличием гибернированного миокарда. Для определения механической диссинхронии ЛЖ использовали ЭКГ-ПМС с ^{99m}Tc -МИБИ, гибернированный миокард оценивали посредством ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. Было показано, что МД, определенная по показателю HBW, коррелировала с количеством гибернированного миокарда и рубцовыми изменениями ЛЖ ($r=0,542$ и $r=0,469$; $p<0,001$ соответственно). Многофакторный регрессионный анализ показал, что наличие гибернированного миокарда являлось независимым предиктором МД у пациентов с предшествующим ИМ (ОШ=1,11; ДИ95% 1,02–1,19, $p=0,007$). Результаты данной работы свидетельствуют о том, что пациенты с ИМ при наличии сегментов с гибернированным миокардом имеют значительно большие показатели МД [239].

Chen Y. с соавт. [45] продемонстрировали, что показатели диссинхронии ПЖ (mean phase и PSD) по данным радионуклидной томовентрикулографии обладают более высокими показателями чувствительности и специфичности в предсказании ответа на CRT (чувствительность 85% и специфичность 85% для mean phase; чувствительность 85% и специфичность 92% для PSD) по сравнению с МД (отношение сокращения свободной стенки к перегородке) по данным ЭхоКГ (чувствительность 65% и специфичность 85%).

1.2.4.1.7. Оценка сократительного резерва левого желудочка

Выше уже упоминался факт, что наличие сократительного резерва миокарда ЛЖ является значимым предиктором улучшения его функции после реваскуляризации [14, 88]. Baumgartner H. с соавт. [21] предположили, что

улучшение сократимости в ответ на введение инотропного фармакологического агента предполагает наличие как минимум 50% жизнеспособных кардиомиоцитов в сегменте миокарда. В то же время, для идентификации жизнеспособного миокарда при помощи радионуклидных методов визуализации требуется значительно меньшее количество клеток с сохраненной перфузией.

Этим объясняется тот факт, что методы, основанные на оценке перфузии и метаболизма, как правило, обладают более высокой чувствительностью в прогнозировании восстановления инотропной функции ЛЖ, в то время как оценка сократительного резерва имеет большую специфичность [23, 65, 102, 139, 199].

Yoshinaga K. с соавт. [232] оценивали возможности ОФЭКТ с ^{99m}Tc -тетрофосмином (по протоколу физический тест или фармакологическая проба – покой) и ЭКГ-ПСМ на пике пробы с добутамином (7,5 мкг/кг/мин) в оценке жизнеспособного миокарда. Жизнеспособными, по данным ОФЭКТ, признавались сегменты с накоплением РФП $>50\%$, а по данным ЭКГ-ПСМ с добутамином – сегменты, улучшающие сократимость на ≥ 1 балл. Референтным методом являлась ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. Было показано, что результаты ЭКГ-ПСМ с добутамином согласуются с ПЭТ в 77% случаев ($k=0,55$). При добавлении к рутинному исследованию миокардиальной перфузии пробы с добутамином значения чувствительности в определении ЖМ возрастали с 41 до 76% ($p<0,001$). Согласованность результатов исследования ПЭТ и ЭКГ-ПСМ с добутамином составила 80% ($r=0,60$). Таким образом, авторы делают выводы, что сочетанная оценка перфузии и инотропного резерва (по данным ЭКГ-ПСМ) повышает диагностическую ценность метода.

В упомянутом выше исследовании Zafrir N. с соавт. [234] было показано, что у пациентов с ИКМП в ответ на введение низких доз добутамина, чувствительность и ОПЗ в аспекте восстановления сократительной функции миокарда после КШ возрастали с 70 до 85% ($p=0,001$) и с 70 до 81% ($p=0,009$) соответственно. Кроме того, была выявлена линейная зависимость ($r=0,76$,

$p < 0,0001$) между количеством «ответивших» на добутамин сегментов и улучшением глобальной сократимости после КШ.

Leoncini M. с соавт. [132] сравнивали возможности ЭКГ-ПСМ (в комбинации с нитратами и низкими дозами добутамина) и ЭхоКГ (на фоне низких доз добутамина) в аспекте прогноза восстановления сократимости дисфункциональных сегментов левого желудочка после операции КШ. В результате, ЭХО-КГ с добутамином продемонстрировала чувствительность, специфичность и точность 57, 85 и 75% соответственно, в то время как для ЭКГ-ПСМ данные показатели оказались выше, составив 77, 88 и 84% соответственно. Авторы делают вывод, что комбинация двух различных маркеров жизнеспособности (клеточная целостность и сократительный резерв), определенных по данным ОФЭКТ, имеет большую предсказательную значимость в отношении восстановления функции сегментов миокарда после КШ по сравнению с оценкой только сократительного резерва по данным стресс ЭхоКГ.

Taghizadeh Asl. M. с соавт. [212] также выявили хорошую согласованность методов в выявлении сократительного резерва у пациентов, перенесших ИМ.

Narula J. с соавт. [162] предложили протоколы ОФЭКТ, позволяющие дифференцировать гибернированный, станнированный, ремоделированный миокард и рубец у пациентов с ИКМП. Протокол предполагал использование двух изотопов: исследование с ^{201}Tl (по протоколу покой – перераспределения), ЭКГ-ПСМ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ на пике инотропной фармакологической нагрузки (добутамин 40 мкг/кг/мин) и через час в процессе низкодозной (добутамин 5 мкг/кг/мин) инотропной стимуляции. Важно отметить, что станнинг (нарушение сократимости без признаков нарушения перфузии и метаболизма) и ремоделирование дифференцировали по наличию ишемии в гипокинетичных сегментах миокарда ЛЖ. Авторы сделали вывод, что в миокарде ЛЖ при ИКМП могут присутствовать одновременно несколько из указанных патологических

состояний. При этом ОФЭКТ позволяет довольно точно классифицировать сегменты миокарда в зависимости от патологического субстрата.

Физические упражнения или стресс-тест с добутамином можно использовать для выявления «скрытой» диссинхронии ЛЖ, которая может отсутствовать в состоянии покоя, но затем проявляться при стрессе. Такой подход может помочь выявить пациентов из группы высокого риска [129]. Некоторые исследования показали, что вызванные стрессом изменения МД имеют более значительную связь с клиническими исходами и долгосрочным прогнозом по сравнению с диссинхронией покоя у пациентов, перенесших сердечную ресинхронизирующую терапию [21, 57, 187].

Изучением стресс-индуцированной динамики диссинхронии ЛЖ посредством ОФЭКТ ПСМ занимались Salimian S. с соавт.: авторы впервые изучили показатели фазовой гистограммы на фоне инотропного стресс-теста посредством ЭКГ-ПСМ на здоровых собаках [196]. Авторы продемонстрировали, что показатели диссинхронии ЛЖ реагируют на инотропную стимуляцию неравномерно: значения Entropy значительно снижались на дозе добутина 10 мкг/кг/мин, тогда как PSD и HBW – лишь на дозе 20 мкг/кг/мин (относительно исследования в покое). Позже Legallois с соавт. [131] показали наличие «резерва диссинхронии» у пациентов с ИКМП, проявлявшегося в виде динамики энтропии и HBW ЛЖ на фоне введения низких доз добутина (10 мкг/кг/мин). Это исследование было выполнено на гамма-камере с CZT детекторами. Однако, несмотря на стремительно растущий интерес к данной тематике [7, 134, 144, 145, 194], работ в данном направлении на сегодняшний день крайне мало [131, 195, 196].

Перфузионная сцинтиграфия миокарда, хотя и позволяет получить весьма широкий спектр данных (перфузия, состояние кардиомиоцитов, сократительная функция и МД ЛЖ), может давать некорректные результаты у пациентов с обширными дефектами перфузии, характерными для ИКМП, ввиду проблем с корректным определением границ миокарда ЛЖ [6].

1.2.4.2. Жирные кислоты

Как было сказано выше, жирные кислоты являются основным источником энергии для нормально функционирующего кардиомиоцита [64, 98, 135]. Поэтому нельзя не упомянуть о РФП на основе жирных кислот, меченных йодом, наиболее распространенным из которых является ^{123}I -фенилметилпентадекановая кислота. На сегодняшний день исследования с указанным препаратом выполняются в основном для выявления феномена «ишемической памяти» [161]. Однако имеются работы по использованию сцинтиграфии миокарда с указанным РФП у пациентов с ИКМП. В указанных работах, по аналогии с ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, использовался показатель перфузионно-метаболического несоответствия, отражающий разницу между накоплением перфузионного и метаболического агентов. Наличие данного признака может свидетельствовать о присутствии гибернированного миокарда [110]. Данный подход продемонстрировал чувствительность 87% и специфичность 69% в выявлении ЖМ у пациентов с ИКМП [84], а также имел прогностическую ценность в аспекте повторного ремоделирования ЛЖ после хирургической коррекции ИКМП [247]. Так, наибольшая площадь под ROC-кривой показало значение перфузионно-метаболического несоответствия $\geq 12\%$ (чувствительность 100%, специфичность 56%). Однако такие недостатки ^{123}I -фенилметилпентадекановой кислоты, как гетерогенный спектр излучения и наличие высокоэнергетического пика, ограничивают его широкое применение [247].

1.2.4.3. Миокардиальный резерв и кровоток

В то время как статическая визуализация перфузии оперирует относительными показателями, динамическая запись позволяет оценить нарушение перфузии количественно. Эти параметры не только повышают диагностическую и прогностическую точность в сравнении с рутинной перфузией, но также могут быть использованы в качестве инструмента для

прогнозирования успешности реваскуляризации [89, 104, 130, 156, 214]. Под «резервом миокардиального кровотока» подразумевается способность сосудов сердца адаптироваться к возрастающей потребности миокарда в кислороде путем вазодилатации. Фактически, это отношение миокардиального кровотока на фоне стресс-теста к кровотоку покоя. Для изучения данного параметра необходимо проведение динамической записи прохождения трейсера по коронарным сосудам. «Золотым стандартом» определения МК и РМК является ПЭТ ввиду почти линейной зависимости применяемых радиотрейсеров от скорости миокардиального кровотока. Так, скорость вымывания ^{13}N отражает метаболическую состоятельность кардиомиоцита и может являться маркером жизнеспособности с высокой точностью [25]. Однако работ, изучающих прогностическую ценность данного показателя при ИКМП, крайне мало.

В наиболее ранних работах МК определяли при помощи вводимых интракоронарно (или в полость левого желудочка) макроагрегатов альбумина человеческой сыворотки крови, меченных радионуклидом. Инвазивный характер указанной процедуры не позволил внедрить ее в клиническую практику, однако она долго считалась «золотым стандартом» [227]. Дальнейшие работы, основанные на записи первого прохождения перфузионного радиофармпрепарата через миокард, показали хорошую корреляцию показателей МК с данными коронарной ангиографии, фракционного резерва кровотока [95], интракоронарной доплерографией, ПЭТ с ^{15}O - H_2O и ^{13}N -аммонием [93]. При этом было выявлено незначительное занижение показателей МК и РКК, определенных методом ОФЭКТ, по сравнению с ПЭТ, что связано экспоненциальным характером зависимости экстракции используемых радио-фармпрепаратов от объемной скорости МК. В статье Таки J. с соавт. [213], посвященной особенностям аккумуляции $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в миокарде, было показано, что при увеличении скорости МК в 2,5–3 раза от исходного накопление РФП выходит на плато и плохо коррелирует со значением регионального МК. Несмотря на это, достаточно сильные корреляционные взаимосвязи между ОФЭКТ и другими модальностями,

используемыми для оценки данных показателей (ФРК, ПЭТ с ^{15}O -H₂O и ^{13}N -аммонием), позволяют сделать заключение о необходимости дальнейшего изучения этой проблемы и потенциальной применимости этого метода в клинической практике.

Имеются работы, демонстрирующие, что МК и РМК, определенные посредством ПЭТ, обладают прогностической значимостью в аспекте развития неблагоприятных сердечных событий у пациентов с кардиомиопатиями ишемического и неишемического генеза [143, 163]. При исследовании резерва коронарного кровотока у больных дилатационной кардиомиопатией ишемического и неишемического генеза посредством ПЭТ [143], был определен порог в значении РМК 1,65, ниже которого частота сердечных событий в обеих группах возрастала [143, 163].

Dominik C. Benz с соавт. [27] исследовали состояние МК и РМК у 110 пациентов с ИКМП посредством ПЭТ. Сегменты миокарда были классифицированы как интактные (нормально перфузируемые и функционирующие), станированные (дисфункциональный, но жизнеспособный миокард с сохраненной перфузией покоя), гибернированные (дисфункциональный, но жизнеспособный миокард со сниженной перфузией покоя) и рубцы. Исследование показало, что по сравнению с интактным миокардом, жизнеспособный миокард (станированный и гибернированный) имеет сниженные показатели МК в покое (0,89 мл/мин/гр против 0,79 и 0,76 мл/мин/гр соответственно; $p < 0,001$) и РМК (1,53 против 1,27 и 1,17; $p < 0,001$). Между станированным и гибернированным миокардом значимых различий в этих показателях не наблюдалось ($p = 0,4$). В сегментах, классифицированных как рубцы, было выявлено наименьшее значение МК в покое (0,66 мл/мин/г) и наибольший индекс вымывания индикатора ($K_2 = 0,199/\text{мин}$ против 0,178/мин и 0,181/мин; $p < 0,05$). Таким образом, авторы делают вывод, что сниженный МК в покое и РМК характерны для станированного и гибернированного миокарда.

Позже тот же коллектив авторов в исследовании на 180 пациентах с ИБС и ХСН показал, что коэффициент вымывания K_2 значительно отличался в

гибернированных сегментах по сравнению с рубцом, ишемизированными и интактными сегментами ($<0,001$). Наибольший вклад в прогнозирование наличия гибернированного миокарда, однако, внесли показатели кровотока в покое (ОШ 0,277, ДИ95% 0,079–0,973; $p=0,045$) и коэффициент вымывания K2 (ОШ 2,724; ДИ95% 1,078–6,886; $p=0,034$). При падении показателей МК в покое ниже 0,45 мл/мин/г вероятность наличия ЖМ снижается до 5% [28].

Клиническое использование гамма-камер с CZT детекторами позволило существенно сократить время кардиологических исследований (до 3 мин) без потери качества томограмм, а также снизить дозу облучения (<1 мЗв) [94]. Кроме того, высокая чувствительность детекторов [96], использование итеративных алгоритмов реконструкции данных позволили получать конечно-систолические и диастолические изображения миокарда высокого качества [249], а также проводить динамические исследования в топографическом режиме и, таким образом, оценивать МК.

Работ, изучающих возможности миокардиального и резерва миокардиального кровотока у ИКМП посредством динамической ОФЭКТ, на сегодняшний день в литературе не встречается.

1.2.4.4. Радионуклидная томовентрикулография

Радионуклидная вентрикулография – метод оценки сократительной функции обоих желудочков сердца, основанный на регистрации меченного ^{99m}Tc пула крови. Данный метод валидизирован при помощи фантомных исследований [60] и сопоставим с МРТ [222] в плане оценки объемов и ФВ желудочков сердца. Радионуклидная вентрикулография продемонстрировала прогностическую значимость у пациентов с сердечной недостаточностью, включая пациентов с аритмиями (особенно у кандидатов на ресинхронизирующую терапию) [45], тромбоэмболией легочной артерии [237], а также при оценке кардиотоксичности препаратов в рамках химиотерапии [18, 85, 189, 209]. Однако в литературе имеется весьма ограниченное количество работ по выявлению сократительного резерва сердца посредством РВГ. Это обусловлено ограниченными

возможностями планарной РВГ в оценке функции и диссинхронии сердца, а также недостаточной изученностью показателей диссинхронии, определяемых посредством фазового анализа радионуклидных изображений.

Ранее было показано, что РВГ на фоне теста с инотропной нагрузкой позволяет с чувствительностью 88% и специфичностью 80% выявить пациентов высокого риска в раннем постинфарктном периоде [17].

Zafrir N. с соавт. [235] продемонстрировали, что РВГ с низкими дозами добутина (10 мкг/кг/мин) позволяет прогнозировать увеличение ФВ ЛЖ на >5% после операции АКШ у пациентов с ИКМП с чувствительностью 67% и специфичностью 93%.

Kasama с соавт. [108] выявили значения чувствительности 91% и специфичности 82% для стресс РВГ (добутин 5, 10, 15 мкг/кг/мин) в комбинации со сцинтиграфией сердца с метайодбензилгуанидин, меченным йодом-123, для прогнозирования увеличения ФВ ЛЖ после консервативного лечения пациентов с ДКМП.

К ограничениям упомянутых исследований можно отнести планарный режим сбора данных, а также отсутствие оценки диссинхронии ЛЖ. Так, известно, что для планарной РВГ свойственна переоценка ФВ ЛЖ на 7–10% ввиду возможного перекрытия зоны интереса левым предсердием. Особенно это выражено у пациентов с ФВЛЖ <35% [20, 80, 222].

Радионуклидная томовентрикулография (РТВГ) лишена данного недостатка благодаря томографическому режиму сбора данных. Однако за счет этого значительно увеличивается время исследования, которое может достигать 30 минут и более. Данный факт обуславливал ограничение применения РТВГ на фоне возрастающих доз инотропных фармагентов в целях оценки сократительного резерва ЛЖ. Так, Salimian S. с соавт. [195] проводили РТВГ в эксперименте на собаках с ДКМП на фоне стресс-теста с низкими дозами добутина: в исследовании необходимое время для получения приемлемого качества изображения равнялось в среднем 143 мин. Стоит сказать, что авторы в числе первых использовали РТВГ для изучения стресс-индуцированных

изменений МД сердца и показали, что из исследуемых показателей наиболее значимую динамику продемонстрировали показатели Entropy ЛЖ ($p=0,002$).

Внедрение в практику гамма камер с полупроводниковыми CZT детекторами позволило сократить время исследования до 8 [228], 5 [66] и даже 4 [46] минут, а также снизить дозу вводимого РФП на 40% с сохранением приемлемого качества изображения. Данные факты сделали возможным проведение РТВГ на фоне возрастающих доз добутина, в том числе у пациентов с тяжелыми формами ХСН, а также способствуют более широкому применению метода ввиду значительного снижения лучевой нагрузки на пациентов [222].

Однако на сегодняшний день работ по изучению стресс-индуцированных изменений показателей сердца, полученных посредством РТВГ с инотропной стимуляцией на CZT гамма-камере, в литературе не встречается.

1.3. Результаты многоцентровых исследований

В 2002 г. были представлены результаты трайла PARR-2 (PET and Recovery Following Revascularization) [24], целью которого было определение значимости выявления ЖМ при помощи ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в прогнозе лечения (хирургического или медикаментозного) пациентов с ИКМП. Несмотря на то, что частота НСС (смерть, ИМ, госпитализация) при выборе медикаментозной терапии была выше по сравнению с реваскуляризацией, статистически значимых отличий между группами выявлено не было (36 против 30%; отношение рисков 0,82; ДИ95% 0,59–1,14; $p=0,16$). Недостатки данного исследования заключались в том, что части пациентов (около 25%), рандомизированных в группу реваскуляризации, последняя не была проведена, несмотря на значительное количество ЖМ. Кроме того, только 75% пациентов придерживались рекомендации ПЭТ в отношении тактики лечения, что снижает достоверность сделанных выводов. Последующий анализ показал значительное снижение риска достижения первичной конечной точки (сердечная смерть, ИМ и госпитализация в связи с кардиологической патологией) при условии, что результаты ПЭТ принимали во внимание при

выборе тактики лечения (ОР 0,62; ДИ95% 0,42–0,93; $p=0,019$). Анализ пациентов, рандомизированных в группу ПЭТ, показал, что при наличии $\leq 7\%$ ЖМ в ЛЖ значительно возрастает частота неблагоприятных сердечных событий при выполнении реваскуляризации (56 и 13%, $p < 0,015$) [58].

В подисследовании «PARR- 2 The Ottawa-FIVE», в которое вошли 111 пациентов, рандомизированных на реваскуляризацию в кардиологическом центре Оттавы (Канада), было показано, что применение в качестве средства отбора для реваскуляризации результатов ПЭТ с 18F -ФДГ было ассоциировано со значительно меньшим риском осложнений по сравнению со стандартным обследованием (19 против 41%; отношение рисков 0,34; ДИ95% 0,16–0,72; $p=0,005$) [2].

Пятилетние результаты исследования PARR-2 показали отсутствие разницы в частоте достижения комбинированной конечной точки между пациентами, которым выполняли и не выполняли ПЭТ сердца с 18F -ФДГ – 53% пациентов из группы ПЭТ и 57% из группы стандартного обследования [151].

В 2009 г. было опубликовано самое крупное на данный момент рандомизированное исследование, в котором было изучено влияние стратегии лечения пациентов с ИБС с выраженной дисфункцией ЛЖ на прогноз хирургического и медикаментозного лечения – Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) [105].

Из 1212 пациентов, рандомизированных на медикаментозную терапию, КШ и КШ в сочетании с вентрикулопластикой, 601 пациенту была проведена оценка наличия ЖМ посредством ЭхоКГ с добутамином (280 пациентов) и ПСМ с использованием различных протоколов и перфузионных РФП (471 пациент). Однофакторный регрессионный анализ пятилетних результатов наблюдения показал значительную связь между наличием ЖМ и исходами – среди пациентов без ЖМ умер 51%, с наличием ЖМ – 37% (ОР для пациентов с ЖМ 0,64; ДИ95% 0,48–0,86; $p=0,003$). Однако, по данным многофакторного анализа, когда в регрессионную модель были добавлены прочие факторы (возраст, пол, раса, класс сердечной недостаточности на исходном уровне, предшествующие ИМ и реваскуляризация, показатели исходной ФЛ ЛЖ, количество пораженных

сосудов, хроническая почечная недостаточность, митральная регургитация, предшествующий инсульт и фибрилляция предсердий), влияние наличия ЖМ на смертность оказалось статистически незначимым ($p=0,21$) [32].

Десятилетние результаты STICH [171] продемонстрировали, что наличие ЖМ не ассоциировано со снижением смертности от всех причин у пациентов с ИКМП вне зависимости от применяемого лечения ($p=0,34$), однако ассоциировано с увеличением ФВ ЛЖ.

Данное исследование повлекло за собой множество дискуссий, в ходе которых были обозначены его основные недостатки: 1) медленный набор пациентов; 2) 17% пациентов, рандомизированных в группу МТ, подверглись коронарному шунтированию; 3) 9% пациентов, рандомизированных на реваскуляризацию, операция не была выполнена; 4) 18,5% пациентов не соответствовали критериям включения в исследование по показателю ФВ ЛЖ ($>35\%$) [167, 238]; 5) в ходе хирургической реконструкции примерно у одной трети пациентов не были достигнуты целевые значения конечного систолического объема ЛЖ [35, 152].

Основными недостатками данного исследования (относительно определения ЖМ) являлось то, что из указанных 150 прошли как ПСМ, так и ЭхоКГ с добутамином. Более того, определение жизнеспособности миокарда методом ОФЭКТ было выполнено по различным протоколам [41]. Такие методы визуализации, как ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и МРТ сердца с отсроченным контрастированием, не применялись, т.к. не были доступны в большинстве центров, принимавших участие в исследовании. Результаты исследования STICH по оценке жизнеспособности были получены на нерандомизированной выборке пациентов.

В метаанализе Orlandini A. с соавт. [169] было проанализировано 33 нерандомизированных (4328) и 4 рандомизированных (1079 пациентов) исследования, в которых было изучено влияние наличия ЖМ и применяемой терапии (консервативная либо хирургическая) на смертность при ИКМП. В результате анализа нерандомизированных исследований было показано, что

реваскуляризация связана со значительным снижением смертности при наличии ЖМ (ОР 0,31 ДИ95% 0,25–0,39; $p < 0,05$), но не отличается в этом аспекте от медикаментозной терапии при отсутствии ЖМ (ОР 0,92 ДИ 0,78–1,09; $p = 0,34$). Анализ рандомизированных исследований не выявил значимой связи между наличием ЖМ и исходами вне зависимости от тактики лечения (ОР 0,91 ДИ95% 0,74–1,12; $p > 0,05$ – при наличии ЖМ; ОР 0,84 ДИ95% 0,58–1,22, $p > 0,05$ – при отсутствии ЖМ).

Таким образом, результаты выполненных к настоящему моменту исследований остаются противоречивыми. Несмотря на кажущиеся однозначными выводы STICH и PARR-2 относительно нецелесообразности определения ЖМ, они противоречат весьма значительному пулу данных предшествующих исследований [10, 38, 169, 215], а также имеют множество вопросов, касающихся методической составляющей их проведения. Кроме того, понятна и этическая сложность слепой рандомизации столь тяжелой группы пациентов на хирургическое и медикаментозное лечение, где к каждому случаю необходим персональный подход. Тем не менее, их результаты нельзя не брать в расчет. Представленная на данный момент информация позволяет сделать вывод о том, что оценки ЖМ может быть недостаточно для планирования тактики лечения пациентов с ИКМП, и необходимо выявление новых маркеров, позволяющих с большей точностью прогнозировать исход оперативного лечения данной группы пациентов. Эхокардиография – наиболее доступный из имеющихся методов лучевой диагностики, сегодня готова предоставить новые, более точные диагностические маркеры, основанные на характеристике деформации миокарда, а также отношения его мощности к массе и пр. Однако противоречивость имеющихся результатов подталкивает нас к поискам новых критериев успешности лечения ИКМП. Стресс-индуцированное изменение механической диссинхронии сердца – сравнительно «молодое» направление (особенно если говорить о радионуклидных модальностях). Развитие технических характеристик гамма-камер сегодня позволяет нам исследовать данный феномен доступными методами ядерной медицины [222]. Актуальность изучения

механической диссинхронии посредством ОФЭКТ признается такими видными исследователями в сфере ядерной медицины, как Ami E. Iskandrian [144, 145], Gimelli [134] и Aljaroudy [7]. «Диссинхрония имеет значение!» – так начинается обсуждение необходимости скорейшего запуска многоцентрового исследования по изучению стресс-индуцированных изменений МД [194].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

Согласно сформулированным задачам, дизайн исследования был спланирован следующим образом (рис. 1). В целях решения задачи по разработке и валидации методики нагрузочной РТВГ в исследование были включены пациенты мужского и женского пола, с признаками ХСН, сниженной ФВ ЛЖ, наличия обструктивного поражения коронарных артерий (основная группа), а также пациенты без признаков обструктивного поражения коронарных артерий и снижения систолической функции сердца (группа сравнения СР), находившиеся на лечении в НИИ Кардиологии Томского НИМЦ (директор – Заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук., профессор, академик РАН Попов С.В.) в период с 2016 по 2020 гг. Формирование групп исследования проводилось по мере поступления пациентов в отделения института: отделение сердечно-сосудистой хирургии (руководитель – д-р мед. наук, Козлов Б.Н.) и отделение патологии миокарда (руководитель – д-р мед. наук., профессор, Гарганеева А.А.). Кроме того, для решения задач по исследованию МК и РМК были использованы данные ранее обследованных в ЛРНМИ пациентов с наличием стенозирующего атеросклероза 2 и более коронарных артерий, с сохраненной ФВ ЛЖ и без признаков ХСН (группа сравнение КР). Проводимые исследования были согласованы с этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 178 от 20 ноября 2018 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие на включение в исследование.

Больным проводили комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, включающее в себя: выявление жалоб, сбор анамнеза, общий осмотр, определение общепринятых лабораторных показателей (клинико-диагностическая лаборатория НИИ кардиологии Томского НИМЦ, руководитель – канд. мед. наук. Сулова Т.Е.), регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ (отделение функциональной и ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии Томского

НИМЦ, руководитель – профессор, д.м.н. Соколов А.А.), коронароангиографию (отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии Томского НИМЦ, руководитель – канд. мед. наук. Баев А.Е.). Оценку тяжести сердечной недостаточности проводили с использованием критериев NYHA, оценку степени тяжести стенокардии – по критериям Канадского общества кардиологов (CCS).

Базовая медикаментозная терапия пациентов основной группы включала в себя препараты: нитраты, сердечные гликозиды, диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторы до и после интервенционного лечения.

Согласно проводимым исследованиям, пациенты с ИКМП были разделены на 2 группы – группа определения сократительного резерва (СР) и группа определения коронарного кровотока и резерва (КР). Всем пациентам перед оперативным лечением была проведена оценка перфузии миокарда. Группе СР также выполнялась нагрузочная РТВГ по оригинальному протоколу (Патент РФ № 2018115379 от 24.04.2018 г.) для определения стресс-индуцированных изменений сократимости ЛЖ. Группе КР – дОФЭКТ для определения состояния миокардиального кровотока и резерва.

В раннем послеоперационном периоде пациенты из группы СР были разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия осложнений в раннем послеоперационном периоде (смерть от сердечных причин, необходимость использования внутриаортальной баллонной контрпульсации, необходимость инотропной поддержки в отделении реанимации более 5 дней): группа 1 – с наличием осложнений; группа 2 – без осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Пациентов группы СР повторно госпитализировали в НИИ кардиологии Томского НИМЦ через 12 месяцев после хирургического лечения с целью оценки клинического статуса, гемодинамики и сократимости желудочков сердца. Данные пациенты были разделены на две группы: группа 1 – с признаками повторного

ремоделирования ЛЖ; группа 2 – без признаков повторного ремоделирования ЛЖ. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

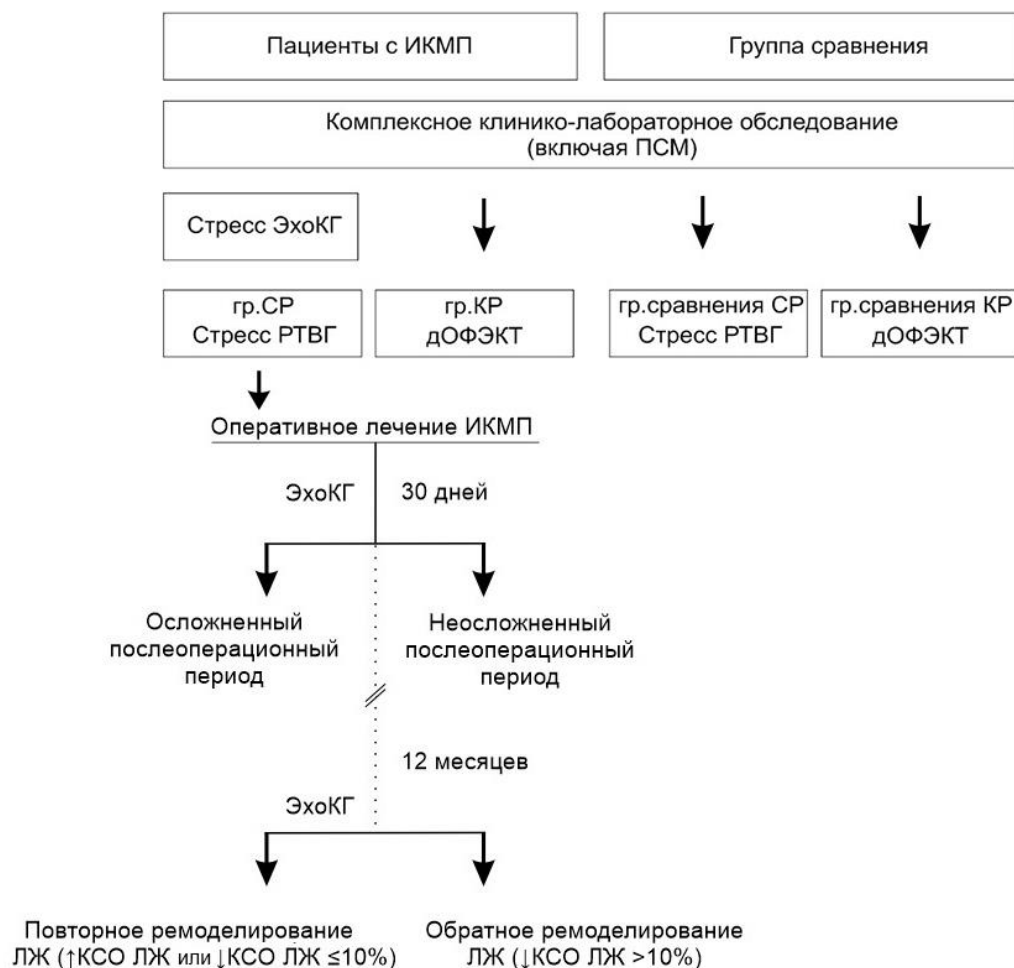


Рис. 1. Дизайн исследования

Критерии включения для пациентов основной группы:

- Пациенты старше 18 лет.
- ФВ ЛЖ <40%.
- КСИ ЛЖ >60 мл/м².
- Наличие в анамнезе ИМ или реваскуляризации (ЧТКА или АКШ), и/или стеноза >75% ствола или проксимального стеноза передней

нисходящей артерии, и/или стеноза $>75\%$ не менее двух коронарных артерий.

- Письменное согласие пациентов на участие в исследовании после подробного устного разъяснения.

Критерии исключения:

- Несоответствие критериям включения.
- Наличие выраженных гематологических, неврологических расстройств, других психосоматических состояний, препятствующих выполнению исследований.
- Больные с прогнозируемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев (острая почечная и печеночная недостаточность, психические заболевания, злокачественные новообразования конечных стадий, неподдающиеся коррекции травмы головного мозга).
- Клапанная патология сердца (исключая относительную недостаточность клапанов).
- Воспалительные заболевания миокарда.
- Нестабильная гемодинамика.
- Наличие тромбов в камерах сердца.
- Вес >110 кг.
- Отказ пациента от участия в исследовании.
- Противопоказания для проведения нагрузочной пробы с аденозином и допамином.

Группа сравнения СР.

Критерии включения

- Пациенты старше 18 лет.
- Отсутствие ХСН.
- Отсутствие гемодинамически значимого поражения коронарных артерий.
- ФВ ЛЖ $>55\%$.

- Отсутствие противопоказаний к проведению фармакологических проб с допамином и аденозином.
- Письменное согласие пациентов на участие в исследовании после подробного устного разъяснения.

Критерии исключения.

- Несоответствие критериям включения.
- Вес >110 кг.
- Наличие выраженных гематологических, неврологических расстройств, других психосоматических состояний, препятствующих выполнению исследований.
- Отказ пациента от участия в исследовании.
- Противопоказания для проведения нагрузочной пробы с допамином.

Группа сравнения КР

Критерии включения

- Пациенты старше 18 лет.
- ФВ ЛЖ >55%.
- Многососудистое стенозирующее поражение коронарных артерий.
- Отсутствие противопоказаний к проведению фармакологических проб с аденозином.
- Письменное согласие пациентов на участие в исследовании после подробного устного разъяснения.

Критерии исключения.

- Несоответствие критериям включения.
- Вес >110 кг.
- Наличие выраженных гематологических, неврологических расстройств, других психосоматических состояний, препятствующих выполнению исследований.
- Отказ пациента от участия в исследовании.
- Противопоказания для проведения нагрузочной пробы с допамином.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Эхокардиография

Ультразвуковые исследования сердца были выполнены в отделении функциональной и ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель – профессор, д.м.н. Соколов А.А.).

Всем пациентам выполнялось эхокардиографическое исследование с доплерографией на ультразвуковых системах «Siemens Acuson Sequoia 512» в соответствии с рекомендациями по эхокардиографии и доплеровским исследованиям Американской и Европейской ассоциаций по эхокардиографии [126] до операции, в раннем и среднесрочном послеоперационных периодах после оперативного лечения. С целью оценки размеров и функции ЛЖ измерялись следующие показатели: конечно-систолический размер, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, ударный объем (УО), фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ рассчитывалась по формуле: $ФВ \text{ ЛЖ} = (КДО - КСО) / КДО$.

Стресс ЭхоКГ с добутамином выполнялась на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE Healthcare) с использованием матричного мультисекторного датчика M5S (1,5–4,6 МГц) в режиме второй гармоники. Часть изображений оптимизировали по глубине (15–16 см) и ширине сектора, чтобы использовать максимально возможную частоту кадров (frame rate) 55–70 в секунду для режима 2D strain (Speckle Tracking Echocardiography, STE).

За 12–24 ч до исследования временно прекращали терапию бета-блокаторами. Использовали протокол с непрерывной инфузией добутамина, начиная с 5 мкг/кг/мин и увеличивая дозу каждые 5 мин до 10, 15, 20, 30 и 40 мкг/кг/мин [125]. Исследование проводили под непрерывным мониторингом ЭКГ в 12 отведениях (6-канальный электрокардиограф Fukuda Denshi Cardi- Max FX-3010) и визуальным контролем эхокардиограммы. Все ультразвуковые

изображения регистрировали как минимум в 3 сердечных циклах. Наблюдение за состоянием пациента во время нагрузки вела медицинская сестра, врач-исследователь и/или второй врач-кардиолог. В режиме offline, используя программное обеспечение (Echopac PC, Version 113, GE Healthcare), оценивали параметры стандартной 2D-эхокардиографии, Измерение артериального давления автоматическим сфигмоманометром («Bosotron2», «Tensoval»), запись ЭКГ и параметров ЭхоКГ производили исходно в покое, на 4–5-й минуте инфузии каждой дозы добутамина и в восстановительном периоде [176].

2.2.2. Коронаровентрикулография

Диагностическая коронаровентрикулография выполнялась в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения (заведующий отделением – канд. мед. наук А.Е. Баев) на ангиографической установке Siemens Artis One. Селективная коронарография проводилась под местной анестезией (Sol. Lidocaini 1%–5 ml) по методике Judkins, а при наличии у пациентов выраженного атеросклеротического поражения бедренных артерий применялась методика Sones. Введение катетера осуществлялось путем чрескожной пункции по Seldinger. Для контрастирования КА применяли контрастные препараты «Ультравист 320», «Омнипак 300». Для ангиографии коронарных артерий использовались диагностические катетеры Amplatz или Judkins диаметром 6Fr. Коронарографию левой коронарной артерии выполняли в 4 стандартных проекциях по методике Gensini: правая косая 150 и 450, левая косая проекция 600, левая боковая 900. При необходимости для лучшей визуализации проксимальных отделов передней нисходящей артерии и огибающей артерии в некоторых случаях применялись следующие дополнительные проекции: левая передняя косая (450–750), каудокраниальная (300) и левая косая гепатоключичная. Коронарографию правой коронарной артерии выполняли в стандартных проекциях: правой косой 450, левой косой 600 и левой боковой проекциях 900 от сагиттальной оси. Незначительной части пациентов коронарография выполнялась по месту жительства и была предоставлена на CD носителях в формате .dicom с

последующим повторным анализом. В случае «неудовлетворительного» качества исследования либо истечения 6 месяцев с момента выполнения коронарографии пациенту проводилось повторное исследование в нашей клинике. Показания для хирургической реваскуляризации миокарда определялись исходя из общих принципов коррекции коронарной недостаточности для всех больных ИБС.

2.2.3. Радионуклидные исследования

Все радионуклидные исследования проводились с использованием гамма-камеры Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), оснащенной полупроводниковыми CZT-детекторами. Все изображения записывались с использованием низкоэнергетического мультипинхол-коллиматора (Multi-Pinhole collimator) в 19 проекций в матрицу 32×32 пикселя (размер пикселя 4 мм). Центр энергетического окна устанавливается на фотопик ^{99m}Tc – 140 кЭв; ширина энергетического окна была симметричной и составляла 20%.

2.2.4. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc - метоксиизобутилизонитрилом

Исследование выполняли по двухдневному протоколу. В первый день проводили исследование на фоне внутривенного введения аденозинтрифосфата (АТФ). Стресс-тест проводили натошак. Продукты, содержащие кофеин, а также производные метилксантинов, исключали за 12 часов до исследования. Введение АТФ проводили под контролем АД и ЭКГ в 12 стандартных отведениях перед исследованием, во время введения стресс-агента и после окончания стресс-теста до возвращения показателей к исходным цифрам [87]. Доза АТФ составляла 140 мкг/кг/мин; время инфузии 4 минуты; инъекцию РФП осуществляли в конце 2-й минуты; в качестве РФП использовался ^{99m}Tc -МИБИ в дозе 260–444 МБк. На следующий день инъекцию 260–444 МБк ^{99m}Tc -МИБИ производили в состоянии покоя. Запись изображения выполняли через 60–90 минут после введения РФП.

Для выполнения коррекции аттенуации всем пациентам выполняли низкодозную компьютерную томографию органов грудной клетки. Напряжение

на трубке составляло 120 кВ, сила тока 20 мА; время ротации трубки 0,8 с; шаг 0,969:1. Изображения реконструировали с толщиной среза 5 мм и межсрезовым интервалом 5 мм. Исследование выполнялось без задержки дыхания и без ЭКГ-синхронизации.

Изображения реконструировались на специализированной рабочей станции (Xeleris II; GE Healthcare, Haifa, Israel). Компьютерную обработку полученных данных производили при помощи программного обеспечения Corridor4DM (4DM, Invia Medical Imaging Solutions, Ann Arbor, MI, USA). Анализ локальных нарушений перфузии ЛЖ проводили визуально, а также с использованием стандартных индексов. Полуколичественный способ оценки производили с использованием 5-балльной шкалы, где: 0 – нормальное накопление РФП в миокарде ($>70\%$); 1 – аккумуляция РФП 50–69% от максимального включения в миокард; 2 – незначительно (умеренно) выраженные дефекты перфузии (30–49%) от максимального включения РФП в миокард; 3 – значительно выраженные дефекты перфузии (10–29% от максимального включения РФП в миокард) и 4 – отсутствие или очень незначительное включение индикатора в миокард ($<10\%$). На основании этого оценивались следующие показатели: SSS – суммарный индекс нарушения перфузии на нагрузке; SRS – суммарный индекс нарушения перфузии в покое; SDS – разность SRS и SSS [87].

2.2.5. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом с определением миокардиального кровотока (дОФЭКТ)

Во время исследования пациент располагался в горизонтальном положении лежа на спине, в локтевой вене был установлен внутривенный периферический катетер с тройным разъемом. Для точного позиционирования левого желудочка сердца в центре поля зрения гамма-камеры проводили низкодозную компьютерную томографию. На первом этапе проводили запись прохождения болюса РФП по полостям сердца и миокарду в состоянии покоя. Для этого

выполняли следующую последовательность действий: 1) проверка проходимости внутривенного периферического катетера: для этого производилась инфузия NaCl 0,9% в объеме 21 мл со скоростью 2 мл/с. 2) Болюсно вводился ^{99m}Tc -МИБИ в объеме 5 мл (доза 260-444 МБк) со скоростью 1 мл/с. 3) Непосредственно после окончания введения РФП производилась инфузия NaCl 0,9% в объеме 30 мл со скоростью 2 мл/с. Запись сцинтиграфического исследования начинали за 5 с до введения РФП. Регистрация сцинтиграфических изображений проводилась в томографическом ЭКГ-синхронизированном режиме в течение 610 с. При этом используют специальный режим записи – «listmode», позволяющий ретроспективно реконструировать изображения с заданными параметрами. Через 60 минут выполняли стандартную ЭКГ-синхронизированную ПСМ.

На втором этапе (на следующий день) проводили запись прохождения болюса РФП в условиях нагрузочной пробы с АТФ по следующему протоколу: 1) Позиционирование области сердца в центре поля зрения детекторов пациента производится по данным низкодозного КТ. 2) Проверка проходимости внутривенного периферического катетера: производят инфузию NaCl 0,9% в объеме 21 мл со скоростью 2 мл/с. 3) При помощи инфузомата осуществляли в/в введение АТФ в дозе 140 мкг/кг/мин в течение 4 мин. 4) В конце 2-й минуты инфузии АТФ через в/в катетер пациенту вводили ^{99m}Tc -МИБИ в объеме 5 мл (260–444 МБк) со скоростью 1 мл/с. 5) Сразу после окончания введения РФП производилась инфузия NaCl 0,9% в объеме 30 мл со скоростью 2 мл/с. Запись исследования начинали за 5 с до введения РФП. Регистрацию сцинтиграфических изображений проводили в томографическом режиме, синхронизированном с ЭКГ в течение 610 с использованием режима «listmode». Через 60 мин выполняли стандартную ЭКГ-синхронизированную ОФЭКТ (описана выше). Повторное введение РФП в этом случае не требовалось.

Изображения реконструировались на специализированной рабочей станции (Xeleris II; GE Healthcare, Haifa, Israel).

В дальнейшем проводили компьютерную обработку полученных изображений с помощью специального программного обеспечения. Из массива

первичных данных реконструировали группу динамических сцинтиграмм (18 кадров по 10 с) и статические изображения (3 кадра по 120 с). Анализ результатов проводили с использованием специализированного программного обеспечения Corridor 4DM CFR (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA). Для определения показателя накопления РФП использовали математическую модель «one-tissue compartment kinetic model» (1TCM) без применения коррекции аттенюации, согласно последним рекомендациям [229]. Для преобразования индекса интрамиокардиального накопления в цифры абсолютного миокардиального кровотока использовали модель Renkin–Crone [54, 186].

Индекс резерва миокардиального кровотока (РМК) определяли как отношение миокардиального кровотока на пике стресс-теста к покою.

2.2.6. Нагрузочная радионуклидная равновесная томовентрикулография

Для метки эритроцитов *in vivo* в кубитальную вену левой руки вводили 2–2,5 мл стерильного раствора пирофосфата (препарат «Пирфотех» фирмы «Диамед», Россия) и через 15 мин ^{99m}Tc -пертехнетат объемом 1–2 мл (в общей дозе 555–740 МБк). Исследование проводили под контролем АД и ЭКГ в 12 отведениях. Область сердца позиционировали в центре поля зрения гамма-камеры.

Исследование проводили на голодный желудок. За 12–24 ч до исследования временно прекращали терапию бета-блокаторами. Первым этапом производили запись РТВГ в состоянии функционального покоя. Затем использовали протокол с непрерывной инфузией допамина, начиная с 5 мкг/кг/мин и увеличивая дозу каждые 5 мин на 5 мкг/кг/мин (5–10–15 мкг/кг/мин). Продолжительность каждого этапа записи составляла 300 с (рис. 2) (Патент РФ № 2018115379 от 24.04.2018 г.). Исследование проводили под непрерывным контролем ЭКГ в 12 стандартных отведениях и АД на каждой дозе допамина. Также мониторинг АД и ЭКГ производился перед и после стресс-теста до возвращения гемодинамических показателей пациента к исходным значениям [87]

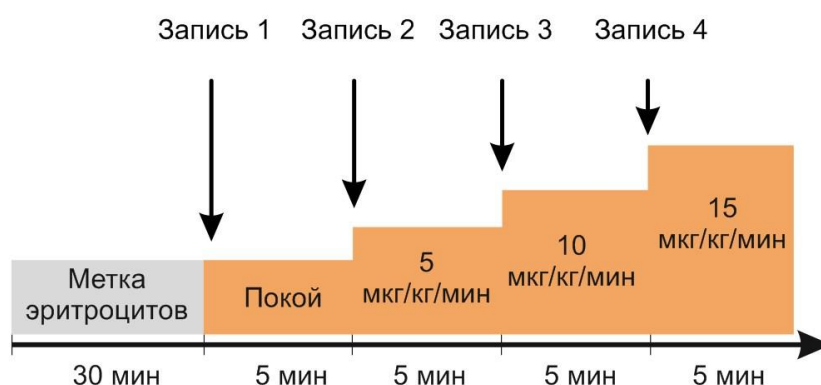


Рис. 2. Протокол проведения нагрузочной томовентрикулографии

Изображения реконструировали на специализированной рабочей станции (Xeleris II; GE Healthcare, Haifa, Israel). Компьютерная обработка полученных данных производилась при помощи программного обеспечения Quantitative Blood Pool SPECT 2009.0 (Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA). Для вычисления основных параметров (конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объемы (КДО), фракцию выброса (ФВ)) использовали алгоритм вычисления «count-based volumes».

Также проводилось вычисление показателей МД: Phase standard deviation (PSD) – стандартное отклонение фазовой гистограммы; Phase histogram bandwidth (HBW) – ширина фазовой гистограммы; Entropy – степень разнородности фазовой гистограммы.

Кроме того, в процессе обработки строили кривую изгнания-наполнения, с помощью которой высчитывали максимальную скорость изгнания (МСИ) из ЛЖ – определялась по максимальному углу наклона кривой ЛЖ и выражалась в единицах КДО/с.

2.3. Техника проводимых вмешательств

Оперативные вмешательства проводились на базе отделения сердечно-сосудистой хирургии (руководитель – д-р мед. наук, Козлов Б.Н.) в плановом порядке.

Пациентам проводили тщательная предоперационная подготовка с учетом тяжести и характера основного и сопутствующих заболеваний. Подготовку, направленную на стабилизацию состояния больных (уменьшение выраженности симптомов ХСН и тяжести стенокардии, нормализации артериального давления, лабораторных показателей и т.д.), проводили с целью снижения риска оперативного лечения.

Предоперационная подготовка и интраоперационный мониторинг были стандартными для кардиохирургических вмешательств.

Доступ к сердцу осуществляли через срединную стернотомию. Затем выделяли левую внутреннюю грудную артерию (ЛВГА), параллельно этому второй хирург выделял большую подкожную вену (БПВ) или лучевую артерию (ЛА). После подготовки кондуитов производили вскрытие перикарда. Края перикарда с помощью поддерживающих швов подтягивали к ранорасширителю. Затем вводили раствор гепарина из расчета 300 ЕД на 1 кг массы тела пациента с поддержанием активированного времени свертывания более 480 с. Вариант подключения аппарата искусственного кровообращения (АИК) выбирали в соответствии с планируемым объемом операции. Бикавальную венозную канюляцию проводили при необходимости доступа к митральному и трикуспидальному клапанам согласно «Способ наложения швов при бикавальной канюляции в сердечно-сосудистой хирургии» (Патент РФ №2668468 от 01 октября 2018 г.). Во всех остальных случаях использовали монокавальную двухпросветную венозную канюляцию через правое предсердие. Во время перфузии непульсирующий кровоток поддерживали с индексом объемной скорости перфузии в пределах $2,4\text{--}2,6$ л/мин/м² и со средним артериальным давлением в лучевой артерии на уровне 60–80 мм рт. ст. Дренажное ЛЖ осуществляли через канюлю в восходящем отделе аорты и канюлю, которую располагали в ЛП через правую верхнюю легочную вену. С целью защиты миокарда применяли антеградную фармакохолодовую кардиopleгию официальным раствором «Кустодиол» (Custodiol). Кардиopleгический раствор вводили антеградно в корень аорты в течение 6–8 мин. Затем проводили ревизию

целевых коронарных артерий для определения возможности наложения анастомозов и формирования окончательного плана хирургической операции.

Основной этап операции начинали с формирования дистальных анастомозов между целевыми коронарными артериями и аутовенозными трансплантатами. Для шунтирования передней нисходящей артерии во всех случаях использовали ЛВГА.

Следующим этапом проводили хирургическую реконструкцию левого желудочка по методике Menicanti. Вентрикулотомия проводилась в наиболее истонченной части левого желудочка.

Объем остаточной полости левого желудочка определяли с помощью специальных устройств – сайзеров. Объем сайзера определяли в соответствие с руководством по подбору размера «манекена». По границе между неизмененным миокардом и рубцовой тканью накладывали эндовентрикулярный кисетный шов нитью «Premilene 4/0». При выполнении ХРЛЖ по Menicanti в соответствие с положением верхушки «манекена» формировали новую верхушку левого желудочка путем наложения нескольких П-образных швов нитью «Prolene 2/0». Кисетный шов затягивали на сайзере. Заплату овальной формы из материала Gore-Tex выкраивали по размеру дефекта стенки ЛЖ, оставшегося после затягивания кисетного шва, и подшивали к визуально неизмененному миокарду внутренней поверхности желудочка и кисетному шву. Заплату ориентировали по длинной оси ЛЖ для придания левому желудочку эллиптической формы и избегания деформации остаточной полости. Излишки тканей над заплатой частично иссекали и использовали с целью закрытия вентрикулотомного разреза с помощью двурядного шва нитью «Premilene 2/0».

Вмешательство на митральном клапане проводили при наличии митральной регургитации и согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологии/Американской кардиологической ассоциации (ACC / АНА) 2014 г. [73]. Доступ к митральному клапану осуществляли через правое предсердие и межпредсердную перегородку. Протезирование митрального клапана выполняли при глубине коаптации створок МК более 10 мм. Во остальных случаях

выполняли редукционную митральную аннулопластика жестким опорным кольцом по методике Carpentier. Как правило, на 3 размера меньше, диаметра ФК пациента (28–30-й размер). Фиброзное кольцо прошивали по периметру митрального клапана одиночными П-образными швами нитью «Ethibond 2/0», затем определяли размер опорного кольца с помощью специального измерителя, ориентируясь на расположение комиссур МК. С целью выявления остаточной регургитации на МК выполняли гидродинамическую пробу.

После проведения мероприятий по профилактике воздушной эмболии, снятия зажима с аорты и восстановления сердечной деятельности формировали проксимальные анастомозы аортокоронарных шунтов. Производили остановку и отлучение аппарата искусственного кровообращения. После окончания перфузии действие гепарина нейтрализовали введением протамина сульфата в соотношении 1:1. В случае коррекции хронической ишемической митральной регургитации состоятельность и функцию митрального клапана оценивали посредством интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии после остановки аппарата искусственного кровообращения.

Операцию оканчивали фиксацией электродов к стенке ПЖ с целью временной ЭКС, послойным ушиванием раны с дренированием полости перикарда, переднего средостения и плевральных полостей по методике клиники (патент РФ №2647626 от 16 марта 2018 г. «Способ профилактики тампонады сердца после кардиохирургических вмешательств»).

С целью инотропной и вазопрессорной поддержки применяли допамин в дозе 3–10 мкг/кг/мин, адреналин в дозе 0,01–0,05 мкг/кг/мин, норадреналин (0,1–0,6 мкг/кг/мин). Нитроглицерин применяли с целью профилактики коронарного спазма и снижения преднагрузки.

При низких либо нестабильных гемодинамических показателях на фоне активной инотропной и вазопрессорной поддержки применяли механическую поддержку кровообращения в объеме внутриаортальной баллонной контрапульсации (ВАБК). Критериями отключения от ВАБК являлись: отсутствие отрицательной динамики по данным ЭхоКГ, сердечный индекс более 2 л/мин/м²,

систолическое артериальное давление более 100 мм рт. ст. на фоне минимальной инотропной поддержки (адреналин и/или допамин в дозировках менее 0,05 мкг/кг/мин и 5 мкг/кг/мин соответственно), нормализации уровня лактата крови.

При выполнении операции коронарного шунтирования этапы операции соответствовали описанным выше, кроме выполнения этапа реконструкции левого желудочка.

2.4. Методы статистического анализа

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, стандартное отклонение для нормально распределенных выборок, медиану и межквартильные интервалы (25-й и 75-й проценты) для совокупностей, не подчиняющихся закону нормального распределения. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных величин оценивали при помощи параметрического критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистическую значимость межгрупповых различий номинативных данных оценивали с использованием точного критерия Фишера. Оценку корреляционных связей между парами количественных признаков осуществляли с помощью непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Для оценки средней разницы между вычислениями, полученными разными методами, а также оценки вариабельности измерений между двумя операторами использовался Метод Блэнда–Алтмана. для оценки межоператорской воспроизводимости вычислялся коэффициент внутригрупповой корреляции (ICC): значения ниже 0,50 классифицировались как плохая воспроизводимость, 0,50–0,75 – умеренная воспроизводимость, 0,75–0,90 – хорошая воспроизводимость, $> 0,90$ – отличная воспроизводимость [118]. В целях оценки межоператорской воспроизводимости и вариабельности измерения проводили два опытных радиолога – Саушкин В.В. (к.м.н., с.н.с. ЛРНМИ) и Завадовский К.В. (д.м.н., зав. ЛРНМИ).

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) и нахождения оптимального порогового значения (the best cut-off value). Для оценки степени воздействия факторов на результат использовали логистический регрессионный анализ. Качество регрессионной модели оценивали по величине квадрата множественного коэффициента корреляции (коэффициента детерминации) R^2 . Во всех процедурах статистического анализа изменения считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Возможности нагрузочной радионуклидной томовентрикулографии в определении динамики систолических, диастолических показателей и диссинхронии левого желудочка сердца

В период с 2017 по 2019 гг. 82 пациентам с ИКМП были проведены нагрузочная РТВГ и нагрузочная перфузионная сцинтиграфия миокарда. У 7 пациентов в ходе стресс-теста при проведении РТВГ наблюдались такие побочные реакции, как стенокардия (4 пациента) и нарушение ритма сердца (3 пациента – парные ЖЭС). Данные пациенты были исключены из дальнейшего анализа. Кроме того, 10 пациентам без признаков обструктивного поражения коронарных артерий была проведена нагрузочная РТВГ с допамином. Краткая клиническая характеристика и основные инструментальные показатели представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика групп ИКМП и сравнения

	ИКМП (n=75)	Сравнение (n=10)	p
Возраст (лет)	59 ± 7,2	52 ± 12,1	0,78
Дислипидемия, n (%)	34 (65%)	7 (70%)	0,59
Гипертоническая болезнь, n (%)	42 (80%)	7 (70%)	0,44
Сахарный диабет, n (%)	11 (21%)	2 (20%)	0,4
ФК СН (НУНА), n (%)			<0,001
0	–	8 (80%)	

Продолжение таблицы 1

	ИКМП (n=75)	Сравнение (n=10)	p
I	—	2 (20%)	
II	24 (46%)	—	
III	28 (54%)	—	
ИМ в анамнезе, n (%)	52 (100%)	—	
ФВ ЛЖ (%)	30 (27; 35)	64 (60; 65)	<0,001
КДО ЛЖ (мл)	213 (190; 239)	106 (93; 117)	<0,001
КСО ЛЖ (мл)	142 (130; 167)	39 (36; 40)	<0,001
Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, n (%)			
1	4 (8%)	—	
2	11 (21%)	—	
3 и более	37 (71%)	—	
SSS (%)	27,9 (17,6; 38,2)	—	
SRS (%)	25 (19,1; 36,7)	—	
SDS (%)	2,94 (0; 7,3)	—	

Продолжение таблицы 1

	ИКМП (n=75)	Сравнение (n=10)	p
Медикаментозная терапия			
В-блокаторы	47 (90%)	2 (20%)	0,001
иАПФ	35 (67%)	3 (30%)	0,02
БРА	8 (15%)	5 (50%)	0,01
Статины	43 (83%)	3 (30%)	0,01

Примечание. ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; NYHA – классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association); ИМ – инфаркт миокарда; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; SSS – (summed stress score) размер дефекта перфузии при исследовании на фоне стресс-теста; SRS – (summed rest score) размер дефекта перфузии при исследовании на фоне функционального покоя; SDS – (summed difference score) размер стресс-индуцированного дефекта перфузии; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.

3.1.1. Дозиметрия

Средняя лучевая нагрузка при проведении сРТВГ составила $20,3 \pm 3,02$ мКи (13,5–26,5 мКи). Средняя эффективная доза составила $5,28 \pm 0,79$ мЗв (3,51–6,89 мЗв) [148]. Согласно рекомендациям Европейского общества ядерной медицины [52] рекомендуемая доза РФП для проведения вентрикулографии колеблется в пределах 0,28–0,35 мКи/кг для исследований в покое и может быть увеличена до 0,43 мКи в случае нагрузочных исследований. Работы последних лет показали, что доза РФП может быть снижена на 40% (до 12 мКи для 5-минутного протокола) в случае использования гамма-камеры с CZT детекторами [66, 222]. В

нашем исследовании мы использовали 0,25 мКи/кг (17,5 мКи для пациента весом 70 кг). Наименьшая доза РФП составила 13,5 мКи, при этом качество изображения оставалось на приемлемом уровне. Дальнейшее снижение дозы для данного протокола и группы пациентов может привести к выраженному снижению качества ввиду продолжительного времени исследования (20 мин), сниженной ФВ ЛЖ и гемодинамическим нарушениям.

Кроме того, имеются данные о том, что снижение времени исследования и, следовательно, счета импульсов, ведет к снижению корреляции между планарной РВГ и РТВГ [66, 193]. Однако в некоторых случаях уменьшение времени исследования необходимо (например, при использовании возрастающей нагрузки или при исследовании пациентов, не имеющих физической возможности долгое время находиться в горизонтальном положении – застойная ХСН и пр.). Исследования в этой области показали, что время исследования можно сократить с традиционных 15 мин до 8 мин [228], 5 минут [66] и даже 4 минут [46]. При дальнейшем уменьшении времени значительно возрастали различия в показателях ФВ ЛЖ с 8-минутным временем записи. Кроме того, при значениях ФВ ЛЖ <35% разница в показателях гемодинамики ЛЖ также увеличивалась при 4-минутной записи относительно 8-минутной.

3.1.2. Воспроизводимость

Результаты оценки воспроизводимости и вариабельности метода представлены в таблице 2.

Как видно, нагрузочная РТВГ характеризуется высокими показателями межоператорской воспроизводимости и низкой вариабельностью как при исследовании в состоянии функционального покоя, так и на фоне стресс-теста. При этом показатели МД ЛЖ (PSD и Entropy) продемонстрировали наибольшие значения воспроизводимости и наименьшую разницу между вычислениями.

Высокая воспроизводимость ФВ ЛЖ по данным РТВГ в покое была отмечена во множестве исследований [3, 189, 191]. Trimble с соавт. [217] исследовали воспроизводимость параметров МД у пациентов с наличием

ишемической дисфункции ЛЖ и без таковой. Авторы продемонстрировали высокую воспроизводимость параметров МД, при этом у пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ ICC для показателей PNV были ниже (0,73) по сравнению с пациентами без дисфункции (0,84), а арифметическое среднее $\pm$ SD составило для PSD и HBW у группы без ишемической дисфункции ЛЖ $1,2 \pm 1,2$ и $3,6 \pm 3,7$, а у больных ИКМП $6,0 \pm 7,3$ и $26,5 \pm 40,2$ соответственно.

Позже Voogers с соавт. [33] получили сопоставимые показатели ICC для МД (PSD и HBW) у пациентов с СН и ФВЛЖ $\leq 35\%$ (ICC 0,88 и 0,93 соответственно). Авторы в своих исследованиях применяли ЭКГ-ПСМ на традиционной гамма-камере. Более низкие показатели воспроизводимости у пациентов с ИКМП могут быть следствием обширных и выраженных дефектов перфузии (характерных для пациентов с ИКМП) и связанных с этим некорректным определением границ миокарда [6]. В комбинации со сниженной сократительной функцией ЛЖ это

	Покой				15 мкг/кг/мин			
	ICC	ДИ(95%)	Арифметическое среднее	ДИ (95%)	ICC	CI	Арифметическое среднее	ДИ (95%)
ЛЖ КДО	0,9625	0,8882; 0,9874	9,7	–22; 41	0,9974	0,9871; 0,9982	2,8	–13; 18
ЛЖ КСО	0,9612	0,8845; 0,9870	8,5	–44; 27	0,9943	0,9831; 0,9981	4,6	–11; 20
ЛЖ ФВ	0,9888	0,9667; 0,9962	0	–3,4; 3,4	0,9822	0,9469; 0,9940	–0,4	–4,0; 3,2
ЛЖ МСИ	0,9779	0,9203; 0,9910	–0,05	–0,65; 0,54	0,9808	0,9428; 0,9936	0	–0,27; 0,27
ЛЖ PSD	0,9959	0,9877; 0,9986	–0,4	–3,3; 2,5	0,9745	0,9241; 0,9914	–0,1	–8,2; 8,1
ЛЖ HBW	0,9968	0,9905; 0,9989	0	–10,9; 10,9	0,9952	0,9858; 0,9984	1,8	–9,5; 13,1
ЛЖ entropy	0,9957	0,9871; 0,9985	0	–2,1; 2,1	0,9953	0,9860; 0,9984	–0,1	–2,1; 2,0

Таблица 2. Анализ воспроизводимости и вариабельности нагрузочной РТВГ

Примечание: ICC – (intraclass correlation coefficient) коэффициент внутригрупповой корреляции; ДИ – доверительный интервал; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; КДИ – конечно-диастолический индекс; КСИ – конечно-систолический индекс; ФВ – фракция выброса; МСИ – максимальная скорость изгнания; PSD – стандартное отклонение фазовой гистограммы; Entropy – разнородность фазовой гистограммы; PBW – ширина фазовой гистограммы.

может приводить к значительным погрешностям в оценке МД [160]. РТВГ лишена этого недостатка ввиду визуализации пула крови, а не стенки миокарда. В то же время Jensen с соавт. [101] продемонстрировали более высокие показатели воспроизводимости объемных показателей и ФВ ЛЖ, полученные при помощи гамма-камеры с CZT детекторами по сравнению с таковыми на традиционной гамма-камере. Legallois с соавт. [131] изучали воспроизводимость параметров МД у пациентов с ФВ ЛЖ <50% на гамма-камере с CZT детекторами (D-SPECT). Авторы показали более высокую воспроизводимость показателя Entropy (коэффициент корреляции Лина 0,8) по сравнению с HBW (0,68) и PSD (0,75), что соотносится с нашими результатами. При этом разница в абсолютных средних значениях у авторов в показателях диссинхронии и ФВ ЛЖ больше, чем в нашем исследовании (абсолютные средние значения (ДИ95%)) у Legallois с соавт. и в настоящем исследовании: ФВЛЖ 0,98 (–8,81; 10,78) и 0 (–3,4; 3,4) PSD –0,83 (–16,85; 15,19) и –0,4 (–3,3; 2,5); HBW –3,47(–69,75; 62,8) и 0 (–10,9; 10,9) Entropy –1,1 (–12,65; 10,45) и 0 (–2,1; 2,1). Причиной этого могут быть упомянутые выше обширные дефекты перфузии.

3.1.3. Контроль качества получаемых изображений

Снижение плотности сцинтилляционного счета на каждой ступени стресс-теста представлено на рис. 3. Среднее значение счета импульсов при исследовании в покое составило 214 247 (ДИ95% 116875–295940) единиц. В ходе стресс-теста наблюдалось значительное снижение плотности счета (до 186 600 (ДИ95% 92547–297 955, $p=0,003$), однако итоговая плотность импульсов оставалась на приемлемом уровне (минимальное значение – 54 122; нижний квартиль – 92 547), что соответствует рекомендациям Европейского общества ядерной медицины [224], согласно которым плотность счета не должна быть ниже 40 000 импульсов.

Таким образом, использование 5-минутной записи исследования на фоне нагрузочного стресс-теста позволяет получить достаточную плотность счета

для изображения приемлемого качества. В этих же рекомендациях упоминается,

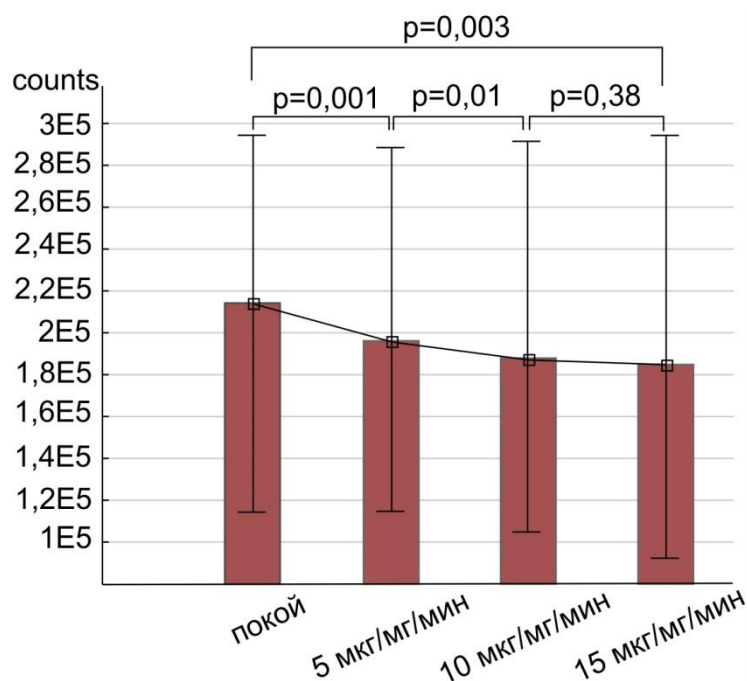


Рис.3. Динамика счета импульсов (counts) в ходе проведения серии последовательных записей РТВГ

что запись в условиях стресс-теста не должна быть короче 3 минут. В нашем случае использование серии из 4 последовательных пятиминутных записей продемонстрировало значительное снижение плотности счета импульсов в ходе исследования, что позволяет сделать предположение, что дальнейшее сокращение времени записи или добавление серий записи может привести к снижению качества изображения ниже приемлемого уровня.

Помимо этого, известно, что уменьшение времени исследования (а следовательно, и плотности счета) приводит к увеличению показателей диссинхронии: так, в исследовании Kortelainen с соавт. [119] уменьшение времени исследования на 50% привело к значительному увеличению Entropy при фантомных исследованиях (с $55,0 \pm 6,41\%$ до $59,5\% \pm 6,06\%$, $p < 0,002$) что было подтверждено и клиническими исследованиями [113].

Таким образом, видно, что серия из 4 последовательных записей продолжительностью 5 минут является оптимальной для получения изображения приемлемого качества. Воспроизводимость основных показателей РТВГ остается высокой как при исследовании в состоянии покоя, так и на фоне стресс-теста. При этом лучевая нагрузка на пациента остается на приемлемом уровне. Можно сделать вывод, что технически метод применим для внедрения в практику.

3.1.4. Динамика показателей нагрузочной РТВГ

Графики, иллюстрирующие динамику основных показателей РТВГ на фоне стресс-теста у пациентов группы ИКМП в сравнении с контролем, продемонстрированы на рис. 4–8.

В группе контроля дозы допамина 10 и 15 мкг/кг/мин привели к значительному увеличению ФВ и МСИ, а также уменьшению КСО и показателей диссинхронии (HBW и Entropy).

Это соответствует предшествующим исследованиям [195, 196] и иллюстрирует адаптацию миокарда к возрастающей потребности в кислороде. Наиболее часто применяемый критерии наличия сократительного резерва – увеличение в ходе стресс-теста ФВЛЖ >5% в абсолютных значениях или на 20% – в относительных [116, 174]. В нашем исследовании в группе ИКМП средний прирост ФВЛЖ составил 7% (2; 10), в группе контроля – 14% (10; 19).

В группе ИКМП доза допамина 10 мкг/кг/мин вызвала статистически значимые изменения всех упомянутых показателей, за исключением КДО. На дозе 15 мкг/кг/мин были выявлены значимые изменения ФВ, МСИ, КСО и PSD по сравнению с исследованием в покое. Ни один из параметров не продемонстрировал значительного изменения на дозе 15 мкг/кг/мин по сравнению с 10 мкг/кг/мин. Возможной причиной этого может являться то, что 17% пациентов с ИКМП продемонстрировали снижение ФВ ЛЖ на третьей ступени нагрузки (что не было ассоциировано динамикой в субъективных ощущениях и на ЭКГ). Причинами данного явления могут являться наличие

стресс-индуцированной ишемии, возникающей при увеличении потребности

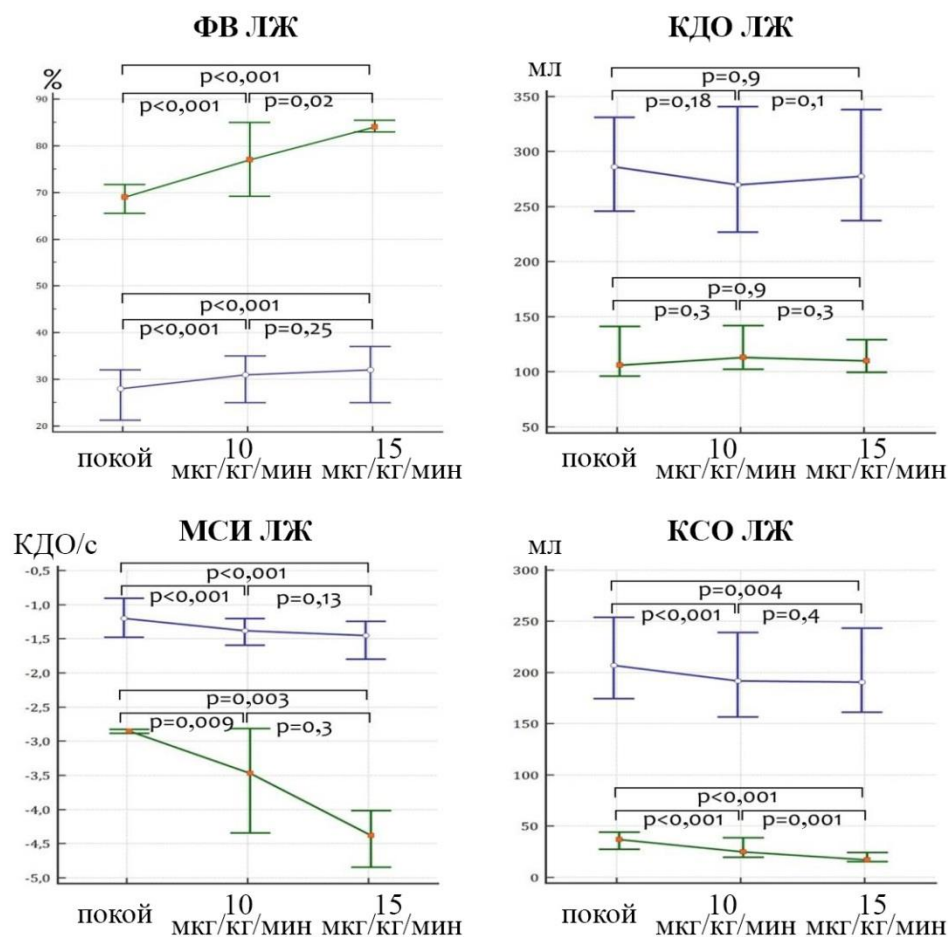


Рис. 4. Различия в показателях ФВ, КДО, КСО и МСИ ЛЖ между группами ИКМП и контроля (Ме (Q25 – Q75)). Синяя линия – ИКМП; зеленая линия – группа сравнения; ФВ – фракция выброса; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; МСИ – максимальная скорость изгнания; мл – миллилитры; с – секунды; мкг – микрограммы; кг – килограммы; мин – минуты; p – уровень значимости

миокарда в кислороде [43, 72, 75, 176, 208], а также наличие гибернированного и станированного миокарда [103].

В нашем исследовании наиболее выраженные изменения на дозе допамина 10 мкг/кг/мин продемонстрировали показатели Entropy в группе ИКМП ($p=0,007$) и HBW в группе контроля ($p=0,007$). В контрольной группе наибольшее снижение диссинхронии относительно исследования в покое было выявлено на дозе 15 мкг/кг/мин ($p<0,009$). Эти данные частично соотносятся с экспериментальными данными Salimian S. с соавт. [196], проводившими ЭКГ-ПСМ на собаках: авторы показали значительное снижение показателей Entropy на дозе допамина 10 мкг/кг/мин, тогда как PSD и HBW значительно снижались (относительно покоя) лишь на 20 мкг/кг/мин. Позднее Legallois с соавт. [131] по данным ЭКГ-ПСМ у пациентов с ИКМП продемонстрировал наличие «резерва диссинхронии», выражавшегося в изменении значений HBW и Entropy в ходе стресс-теста с допамина (10 мкг/кг/мин). Salimian S с соавт. [195] выявили, что по данным РТВГ, проводившегося у собак с дилатационной кардиомиопатией, на фоне стресс-теста с допамином (20 мкг/кг/мин) показатели Entropy менялись более значительно по сравнению с PSD ($p=0,0002$ vs $p=0,03$).

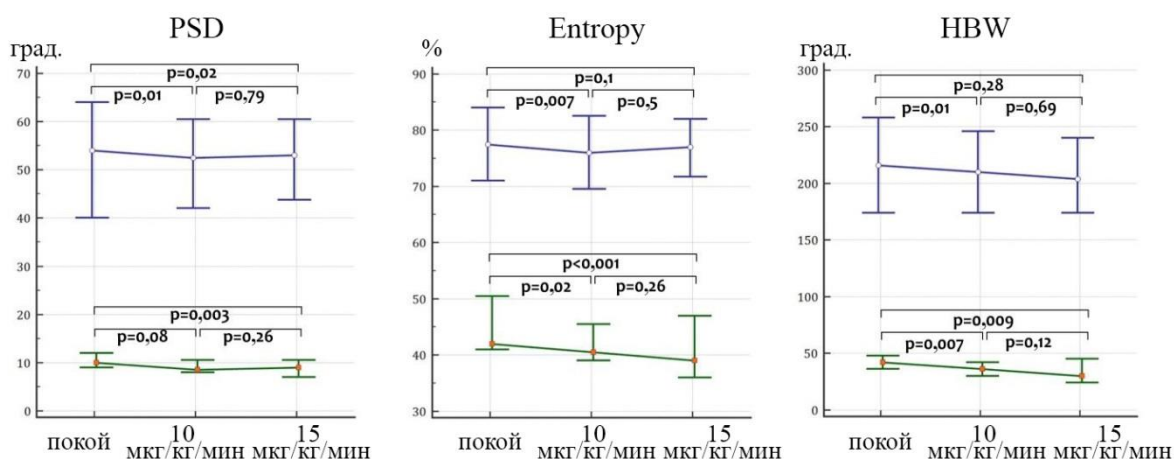


Рис. 5. Различия в показателях PSD, Entropy и HBW между группами ИКМП и сравнения (Me (Q25 – Q75)). Синяя линия – ИКМП; зеленая линия – группа сравнения; PSD – стандартное отклонение фазовой гистограммы; HBW – ширина фазовой гистограммы; Entropy – разнородность фазовой

гистограммы; град. – градусы; мкг – микрограммы; кг – килограммы; мин – минуты; p – уровень значимости

Важно отметить, что в нашем исследовании у тех 17% пациентов со стресс-индуцированным снижением ФВЛЖ наблюдалось увеличение показателей Entropy (но не PSD и HBW) (рис. 6). Помимо указанных выше факторов в виде стресс-индуцированной ишемии [43, 72, 75, 175, 208], причина может лежать в сфере экспрессии генов: Капо с соавт. [240] показали, что снижение уровня экспрессии SERCA2a mRNA (который регулирует сократительную способность кардиомиоцитов посредством регуляции захвата Ca^{2+} и обычно снижен у больных сердечной недостаточностью) [240] имеет обратную корреляцию с показателями Entropy [106]. Кроме того, указанный показатель МД являлся независимым предиктором неблагоприятных сердечных событий у больных ХСН [106, 206]. Хотя Entropy имеет наименьшую операторзависимость и наименее подвержен влиянию экстракардиального шума и выбросов, стоит

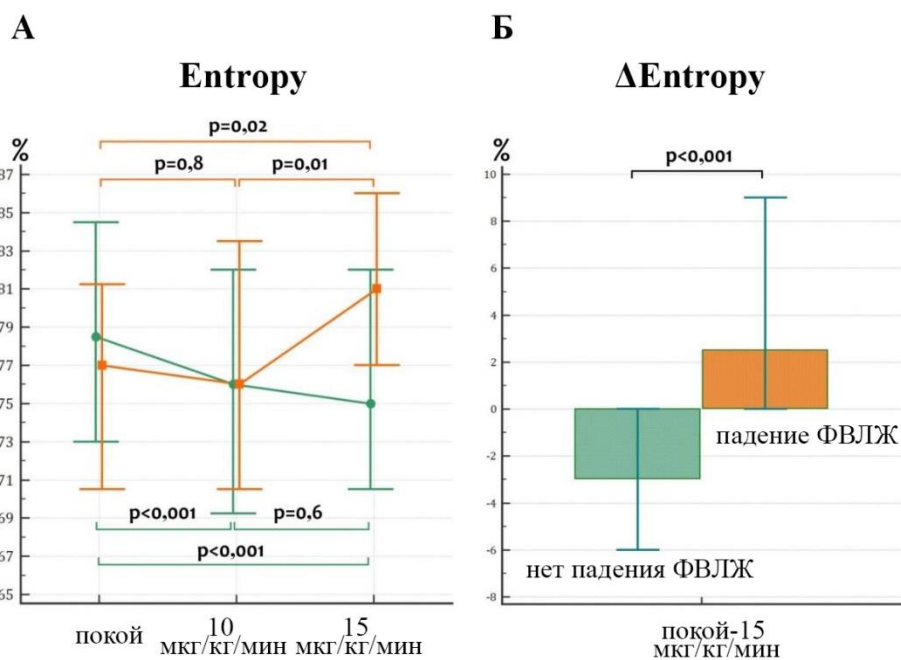


Рис. 6. Различия в показателях Entropy в группах с падением ФВЛЖ и без падения ФВЛЖ в ходе стресс-теста (Me (Q25 – Q75). А – динамика показателя Entropy в ходе стресс-теста (Me (Q25 – Q75); Б – стресс-индуцированная динамика показателя Entropy между исследованием в покое и на фоне введения максимальной дозы дофамина (Me (Q25 – Q75); оранжевая линия, оранжевый бокс – группа с падением ФВЛЖ; зеленая линия, зеленый бокс – группа без падения ФВЛЖ (зеленый бокс); p – уровень значимости

помнить о его зависимости от объемов желудочков сердца и его сократительной способности [160].

Корреляция показателей МД с состоянием перфузии и гемодинамики представлены в таблице 2. Как видно, наибольшую корреляцию с размером дефекта перфузии в покое (SRS) имеет показатель PSD ($r=0,46$), при этом корреляция отстает от умеренной. В нашем исследовании ни один показатель

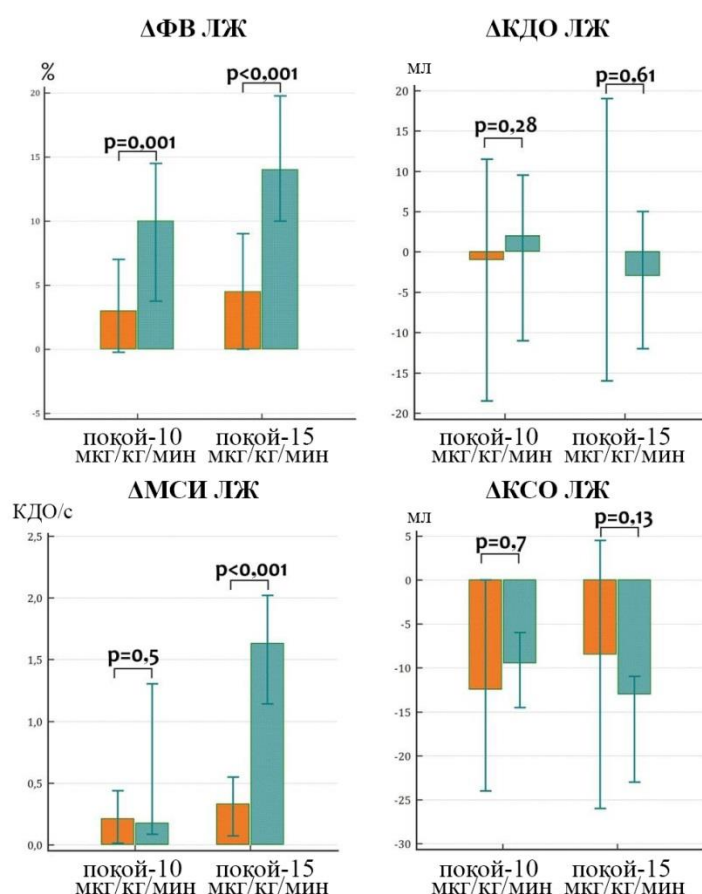


Рис 7. Различия в значениях стресс-индуцированной динамики показателей ФВ, КДО, КСО и МСИ ЛЖ между группами ИКМП и сравнения (Me (Q25 – Q75): оранжевый бокс – ИКМП; зеленый бокс – группа сравнения; ФВ – фракция выброса; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; МСИ – максимальная скорость изгнания; мл – миллилитры; с – секунды; мкг – микрограммы; кг – килограммы; мин – минуты; p – уровень значимости

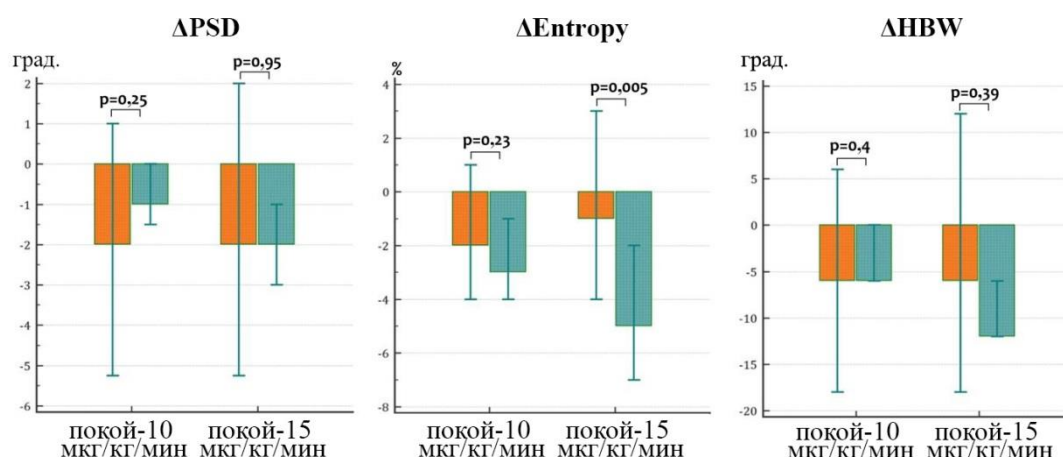


Рис. 8. Различия в значениях стресс-индуцированной динамики показателей PSD, Entropy и HBW между группами ИКМП и сравнения (Me (Q25 – Q75). Оранжевый бокс – ИКМП; зеленый бокс – группа сравнения; PSD – стандартное отклонение фазовой гистограммы; HBW – ширина фазовой гистограммы; Entropy – разнородность фазовой гистограммы; град. – градусы; мкг – микрограммы; кг – килограммы; мин – минуты; p – уровень значимости

диссинхронии не показал связи с размером приходящего дефекта перфузии (SDS).

Все параметры продемонстрировали сильную корреляцию с объемами ЛЖ и его систолической функцией (ФВ и МСИ). Интересно, что была выявлена слабая корреляция между степенью стресс-индуцированных изменений HBW и

Entropy и объемными показателями ЛЖ (Δ HBW с КДО и КСО: 0,28 и 0,25 соответственно; Δ Entropy с КДО и КСО: 0,3 и 0,3 соответственно), но при этом максимальное увеличение ФВЛЖ было ассоциировано лишь с уменьшением PSD. Стресс-индуцированная динамика МСИ имела более сильную корреляцию с показателями МД ($r = -0,51$; $-0,56$), чем динамика ФВЛЖ ($r = -0,32$; $-0,37$). Имеются данные о том, что МД зависит от размера полостей сердца и ФВ ЛЖ: так, Nakajima K. с соавт. [159] выявили слабую положительную корреляцию показателей МД с объемами ЛЖ и отрицательную – с ФВ ЛЖ. Такие результаты можно объяснить тем, что в исследование были включены пациенты без выраженной патологии ССС (отсутствие дефектов перфузии, размеры полостей ЛЖ и ФВ ЛЖ в пределах нормальных значений), что обуславливает малую ширину фазовой гистограммы и незначительный разброс показателей. При увеличении ЛЖ и падении ФВ ЛЖ расширяется и фазовая гистограмма [160].

Таблица 2. Корреляция между показателями перфузии, сократительной функции в покое на фоне стресс-теста с показателями механической диссинхронии в покое и на фоне стресс-теста

	SRS	SDS	КДО ЛЖ	КСО ЛЖ	ФВ ЛЖ	МСИ ЛЖ	Δ ФВ ЛЖ	Δ МСИ ЛЖ
PSD покой	0,46*	-0,14	0,71*	0,77*	-0,79*	-0,66*	-0,32*	-0,51
HBW покой	0,35*	-0,09	0,72*	0,78*	-0,76*	-0,67*	-0,32*	-0,51
Entropy покой	0,38*	-0,18	0,7*	0,75*	-0,76*	-0,63*	-0,37*	-0,51
PSD 15мкг/кг/ мин	0,47*	-0,19	0,68*	0,74*	-0,75*	-0,63*	-0,32*	-0,56
HBW 15мкг/кг/ мин	0,38*	-0,15	0,72*	0,78*	-0,77*	-0,65*	-0,33*	-0,54
Entropy 15мкг/кг/ мин	0,4*	-0,25	0,68*	0,74*	-0,73*	-0,59*	-0,26*	-0,55
Δ PSD	-0,2	-0,02	0,17	0,09	-0,01	0,01	-0,26*	-0,12

Δ HBW	–0,03	–0,15	0,28*	0,25*	–0,15	–0,14	–0,16	0,11
Δ Entropy	0,13	–0,15	0,3*	0,3*	–0,19	–0,08	–0,14	–0,06

Примечание: SRS – (summed rest score) размер дефекта перафузии при исследовании на фоне функционального покоя; SDS – (summed difference score) размер стресс-индуцированного дефекта перфузии; ФВ – фракция выброса; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; МСИ – максимальная скорость изгнания; PSD – стандартное отклонение фазовой гистограммы; HBW – ширина фазовой гистограммы; Entropy – разнородность фазовой гистограммы; Δ – максимальное изменение показателя в ходе стресс-теста; p^* – $p < 0,05$

Таким образом, нагрузочная РТВГ позволяет произвести оценку стресс-индуцированных изменений как показателей сократительной функции ЛЖ, так и ФВЛЖ и МСИ, объемных показателей (КДО, КСО), так и показателей механической диссинхронии (PSD, HBW, Entropy), что является особенно актуальным направлением на сегодняшний день.

3.1.5. Сопоставление с ЭхоКГ

В данном разделе были проанализированы данные 52 человек, которым была проведена, помимо нагрузочной РТВГ, стресс-ЭхоКГ.

В нашем исследовании была выявлена умеренная корреляция между ЭхоКГ и РТВГ в аспекте измерения ФВ ЛЖ в покое у пациентов с ИКМП ($r=0,35$, среднее $-4,1$ ($-18,3$; $10,1$)) и контрольной группы ($r=0,67$, среднее $1,4$ ($-11,3$; $14,2$)) (табл. 3). Полученные данные соотносятся с исследованием Raja с соавт. [184], также показавшими умеренную корреляцию между методами ($r=0,52$) среднее $-3,3$ ($-18,6$; $12,0$). В указанном исследовании, кроме прочего, РТВГ продемонстрировала лучшие показатели корреляции ($r=0,92$) с планарной РВГ (использованным в качестве референтного метода) по сравнению с ЭхоКГ, ОФЭКТ ПСМ и ПЭТ. В то же время, РТВГ показала наибольшую переоценку ФВЛЖ по сравнению с планарным методом (среднее арифметической 5%).

Для сравнения изменений, вызванных стресс-тестом, был выбран показатель стресс-индуцированного изменения ФВЛЖ, измеренный

посредством стресс ЭхоКГ и нагрузочной РТВГ как наиболее показательный и позволяющий произвести «прямое» сравнение (рис. 9). Была выявлена умеренная корреляция ($r=0,5$, $p=0,01$) между показателями. Среднее арифметическое равнялось $-1,7$ (ДИ95% $-9,8-6,4$), при этом методы были сопоставимы ($p=0,06$).

Таким образом, несмотря на сопоставимость методов, параметры, полученные посредством различных модальностей, не являются взаимозаменяемыми, следовательно, нельзя напрямую экстраполировать значения показателей, полученные одним методом, на другой.

Таблица 3. Корреляция между показателями сократительной функции, измеренными посредством ЭхоКГ и РТВГ в покое

		ФВ ЛЖ	КДО ЛЖ	КСО ЛЖ
ИКМП	r (p)	0,35 (p=0,009)	0,34 (p=0,005)	0,4 (p=0,0012)
	Среднее (ДИ(95%))	-4,1 (-18,3;10,1; p<0,0001)	69,5 (-51,5; 190,5, p<0,001)	59,7 (-59,7; 156,8, p<0,001)
Сравнение	r(p)	0,67 (p=0,008)	0,69 (p=0,001)	0,21 (p=0,3)
	Среднее (ДИ(95%))	1,4 (-11,3; 14,2, p=0,42)	7,9 (-26,9; 42,7; p=0,03)	-2,9 (-21,9; 16,1, p=0,15)

Примечание: ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; ФВ – фракция выброса; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; r – коэффициент корреляции; p – уровень значимости; ДИ – доверительный интервал.

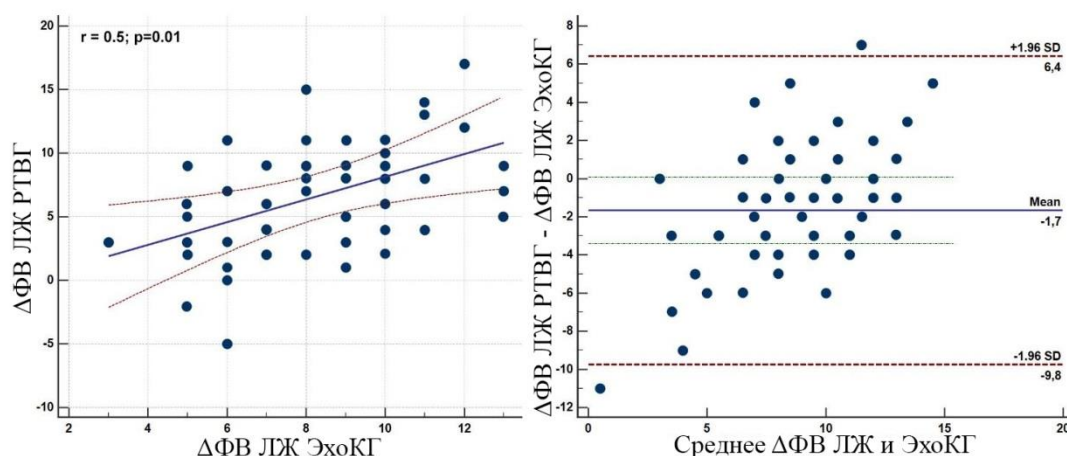


Рис 9. Сравнение стресс-индуцированных изменений ФВЛЖ, измеренных посредством ЭхоКГ и РТВГ: слева – корреляционный анализ; справа – результат анализа Блэнта-Альмана

3.2. Состояние миокардиального кровотока и резерва по данным дОФЭКТ у больных ишемической кардиомиопатией

В таблице 4 представлена клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследование состояния миокардиального кровотока и резерва. В группу ИКМП вошло 33 человека. Для сравнения состояния миокардиального кровотока были взяты данные 38 пациентов с признаками многососудистого поражения коронарных артерий и сохраненной ФВ ЛЖ, обследованных ранее на базе ЛРНМИ. Как видно из представленной таблицы, пациенты были сопоставимы по большинству клинических показателей, за исключение ФК СН (NYHA) ($p=0,002$), показателей объема (КДО и КСО) ($p<0,001$), ФВ ($p<0,001$) и состояния перфузии ЛЖ (SSS,SRS) ($p<0,001$).

Таблица 4. Сравнительная клиническая характеристика групп ИКМП и сравнения

	ИКМП (n=33)	Многососудистое поражение (n=38)	p
Возраст (лет)	60 ± 6,7	60 ± 8,4	0,9
Дислипидемия, n (%)	18 (54%)	24 (63%)	0,3
Гипертоническая болезнь, n (%)	30 (90%)	35 (92%)	0,8
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	6 (18%)	10 (26%)	0,27
ФК СН (NYHA), n (%)			0,002
0	–	3 (8%)	
I	3 (10%)	9 (24%)	
II	8 (24%)	22 (58%)	
III	20 (60%)	4 (10%)	
IV	2 (6%)	–	
Количество ИМ в анамнезе, n (%)			0,08
0	5(15%)	11 (29%)	
1	23 (70%)	27 (71%)	
2	4 (12%)	–	
3	1 (3%)	–	

Продолжение таблицы 4

	ИКМП (n=33)	Многососудистое поражение (n=38)	p
ФВ ЛЖ (%)*	32 (29; 37)	61 (52; 64)	<0,001
КДО ЛЖ (мл)*	214 (193; 244)	113 (92; 138)	<0,001
КСО ЛЖ (мл)*	144 (124; 172)	44 (36; 56)	<0,001
Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, n (%)			0,15
2	10 (30%)	13 (34%)	
3 и более	23 (70%)	25 (66%)	
SSS (%)	22,0 (17,6; 38,2)	11,0 (5,8; 14,7)	<0,001
SRS (%)	20,5 (11,7; 30,8)	4,4 (1,4; 11,7)	<0,001
SDS (%)	5,9 (1,4; 11,7)	4,4 (1,4; 7,3)	0,8

Примечание: ИКМП – пациенты с ишемической кардиомиопатией; NYHA – классификация выраженности хронической сердечной недостаточности согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association); ИМ – инфаркт миокарда; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; n – число наблюдений; КА – коронарные артерии; SSS – (summed stress score) размер дефекта перфузии при исследовании на фоне стресс-теста; SRS – (summed rest score) размер дефекта перфузии при исследовании на фоне функционального покоя; SDS – (summed difference score) размер стресс-индуцированного дефекта перфузии; p – уровень статистической значимости.

Данные сравнения показателей МК и РМК между группами ИКМП и группой сравнения представлены в таблице 5. При изучении показателей МК в покое и РМК у пациентов с ИКМП посредством ПЭТ с ^{13}N – аммония Benz с соавт. [27] получили значения МК 0,76 (0,65–0,95) и 1,32 (1,11–1,68) соответственно. Miyagawa с соавт. [153] при исследовании с ^{82}Rb выявил значения МК покоя $0,87 \pm 0,47$ и РМК $1,46 \pm 0,59$. Полученные нами значения оказались ниже литературных данных (МК покоя 0,4 (0,27; 0,63); РМК 1,11 (0,77; 1,51)) (табл. 5). Это можно объяснить тем, что ОФЭКТ склонно к занижению показателей кровотока относительно ПЭТ в связи с особенностями

фармакокинетики применяемых РФП [93, 236]. Так, в статье Takі J. с соавт. [212], посвященной особенностям аккумуляции ^{99m}Tc -МИБИ в миокарде, было показано, что при увеличении скорости МК в 2,5–3 раза от исходного накопление ^{99m}Tc -МИБИ выходит на плато и плохо коррелирует со значением регионального МК.

При сопоставлении показателей МК и РМК видно, что пациенты с ИКМП имеют значительно более низкие показатели МК в нагрузке (0,4 (0,27; 0,63) и 0,97 (0,7; 1,27), $p < 0,001$) и РМК (1,11 (0,77; 1,51) и 1,72 (1,36; 2,44), $p < 0,001$) по сравнению с пациентами из группы многососудистого поражения КА с сохраненной ФВ (табл. 5). В предшествующих исследованиях было показано, что с ростом числа пораженных коронарных артерий снижаются значение МК в нагрузке и РМК [153]. Так, упомянутый выше коллектив Majmudar с соавт. [143] показал, что у пациентов с ИКМП РМК ($1,46 \pm 0,59$ и $1,82 \pm 0,73$ мл/мин/г, $p < 0,001$) значительно ниже по сравнению с пациентами с ДКМП при достоверно не различающемся кровотоке покоя ($0,87 \pm 0,47$ и $0,95 \pm 0,38$ мл/мин/г, $p = 0,08$). Данное явление можно объяснить тем, что выраженный и длительно протекающий атеросклеротический процесс приводит к истощению компенсаторных возможностей коронарного русла по обеспечению достаточной вазодилатации для поддержания возрастающих при нагрузке потребностей миокарда в кислороде [39, 61, 218, 221].

Как видно из таблицы 5, регион, кровоснабжаемый передней нисходящей артерией (ПНА), у группы ИКМП имеет наиболее сниженные показатели МК в нагрузке и РМК. Регионарный анализ показал, что у пациентов с ИКМП показатели МК на фоне стресс-теста и РМК, измеренные в бассейне ПНА, коррелируют с показателями перфузии в соответствующем бассейне (табл. 6). При этом у группы с многососудистым поражением такая корреляция отсутствовала (рис. 10). Имеющиеся данные относительно связи показателей перфузии миокарда со значениями МК и РМК, измеренными посредством ДОФЭКТ на CZT гамма-камере, носят противоречивый характер: Nudi с соавт.

Таблица 5. Результаты исследования миокардиального кровотока и резерва

	ИКМП (n=33) Me (Q25 – Q75)	Группа многососудистого поражения коронарных артерий (n=38)	p
МК при нагрузке (мл/мин/г)			
ПНА	0,48 (0,31; 0,76)	1,11 (0,73; 1,87)	<0,001
ОА	0,64 (0,38; 1,05)	0,92 (0,7; 1,09)	0,03
ПКА	0,59 (0,38; 0,82)	0,89 (0,62; 1,2)	0,003
Общий	0,4 (0,27; 0,63)	0,97 (0,7; 1,27)	<0,001
МК в покое (мл/мин/г)			
ПНА	0,54 (0,32; 0,74)	0,62 (0,45; 0,8)	0,29
ОА	0,52 (0,39; 0,82)	0,51 (0,37; 0,62)	0,37
ПКА	0,49 (0,35; 0,68)	0,53 (0,32; 0,73)	0,74
Общий	0,38 (0,29; 0,55)	0,5 (0,38; 0,65)	0,02
РМК			
ПНА	0,94 (0,67; 1,55)	1,86 (1,44; 2,65)	<0,001
ОА	1,35 (0,94; 1,6)	1,79 (1,51; 2,59)	<0,001
ПКА	1,17 (0,8; 1,76)	1,56 (1,27; 2,45)	<0,001
Общий	1,11 (0,77; 1,51)	1,72 (1,36; 2,44)	<0,001

Примечание: ИКМП – пациенты с ишемической кардиомиопатией; Me – медиана; Q25 – 25-й квартиль; Q75 – 75-й квартиль; МК – миокардиальный кровоток; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; РМК – резерв миокардиального кровотока; p – уровень статистической значимости.

Таблица 6. Результаты исследования миокардиального кровотока и резерва

		МК стресс			МК покой			РМК		
		ПНА	ОА	ПКА	ПНА	ОА	ПКА	ПНА	ОА	ПКА
SSS	ПНА	-0,44*			0,1			-0,46*		
	ОА		0,29			0,07			0,32	
	ПК			0,06			0,17			-0,12
SRS	ПНА	-0,5*			0,02			-0,47*		
	ОА		0,2			0,09			0,22	
	ПК			0,07			0,11			-0,08
SDS	ПНА	-0,21			0,1			-0,26		
	ОА		0,04			-0,22			0,08	
	ПК			0,1			0,16			-0,02

Примечание: SSS – (summed stress score) размер дефекта перфузии при исследовании на фоне стресс-теста; SRS – (summed rest score) размер дефекта перфузии при исследовании на фоне функционального покоя; SDS – (summed difference score) размер стресс-индуцированного дефекта перфузии; МК – миокардиальный кровоток; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; РМК – резерв миокардиального кровотока; n* – p<0,05.

[165] не выявили такой взаимосвязи, в том время как Ben-Haim с соавт. [26] продемонстрировали, что в регионах с дефектами перфузии РМК снижен. Само по себе наличие трехсосудистого поражение может приводить к феномену «сбалансированной ишемии», при котором наблюдается равномерное снижение перфузии ЛЖ без выраженных дефектов, однако со снижением показателей МК и РМК [198]. Пациенты с ИКМП характеризуются наличием обширных постинфарктных аневризм ЛЖ, часто захватывающих переднюю стенку ЛЖ.

Как видно из таблицы 5, регион, кровоснабжаемый передней нисходящей артерией (ПНА), у группы ИКМП имеет наиболее сниженные показатели МК в нагрузке и РМК. Регионарный анализ показал, что у пациентов с ИКМП показатели МК на фоне стресс-теста и РМК, измеренные в бассейне ПНА, коррелируют с показателями перфузии в соответствующем бассейне (табл. 6). При этом у группы с многососудистым поражением такая корреляция отсутствовала (рис. 10). Имеющиеся данные относительно связи показателей перфузии миокарда со значениями МК и РМК, измеренными посредством ДОФЭКТ на CZT гамма-камере, носят противоречивый характер: Nudi с соавт.

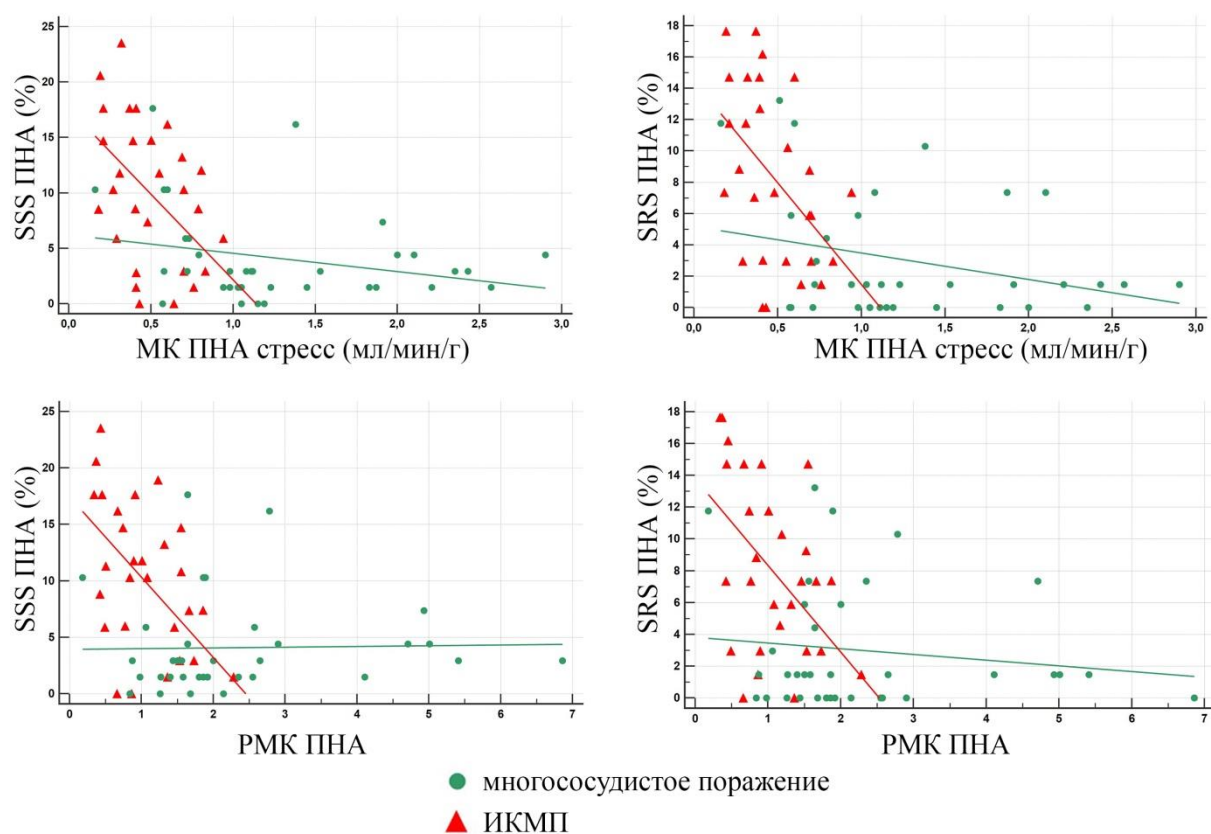


Рис. 10. Умеренная отрицательная корреляционная взаимосвязь показателей перфузии и МК, а также РМК в регионе кровоснабжения ПНА у пациентов с ИКМП (SSS и МК нагрузка: $r=-0,44$, $p<0,001$; SRS и МК нагрузка: $r=-0,5$, $p=0,001$; SSS и РМК: $r=-0,46$, $p<0,001$; SRS и РМК: $r=-0,47$, $p<0,001$).

Отсутствие взаимосвязи между показателями перфузии с показателями МК в нагрузке и РМК у пациентов с многососудистым поражением (SSS и МК

нагрузка: $r=-0,21$, $p=0,21$; SRS и МК нагрузка: $r=-0,17$, $p=0,32$; SSS и РМК: $r=-0,22$, $p=0,2$; SRS и РМК: $r=-0,03$, $p=0,86$)

[165] не выявили такой взаимосвязи, в то время как Ben-Haim с соавт. [26] продемонстрировали, что в регионах с дефектами перфузии РМК снижен. Само по себе наличие трехсосудистого поражения может приводить к феномену «сбалансированной ишемии», при котором наблюдается равномерное снижение перфузии ЛЖ без выраженных дефектов, однако со снижением показателей МК и РМК [198]. Пациенты с ИКМП характеризуются наличием обширных постинфарктных аневризм ЛЖ, часто захватывающих переднюю стенку ЛЖ.

Таблица 7. Результаты логистического регрессионного анализа показателей миокардиального кровотока и резерва в определении пациентов с ИКМП

	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	ДИ(95%)	p	ОШ	ДИ(95%)	p
МК нагрузка	0,67	0,57; 0,79	<0,001	0,67	0,57; 0,79	<0,001
МК покой	0,72	0,57; 0,9	0,003			
РМК	0,82	0,74; 0,91	<0,001			

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p – уровень значимости; МК – миокардиальный кровоток; РМК – резерв миокардиального кровотока.

Таблица 8. Результаты ROC-анализа показателей миокардиального кровотока и резерва в определении пациентов с ИКМП

	Пороговое значение	Se, %	Sp, %	AUC	p
МК нагрузка	$\leq 0,63$	80,6	78,4	0,847	<0,001
МК покой	$\leq 0,42$	61,3	70,3	0,661	0,004
РМК	$\leq 1,2$	61,3	89,2	0,806	<0,001

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой; Se – чувствительность; Sp – специфичность; p – уровень статистической значимости; МК – миокардиальный кровоток; РМК – резерв миокардиального кровотока.

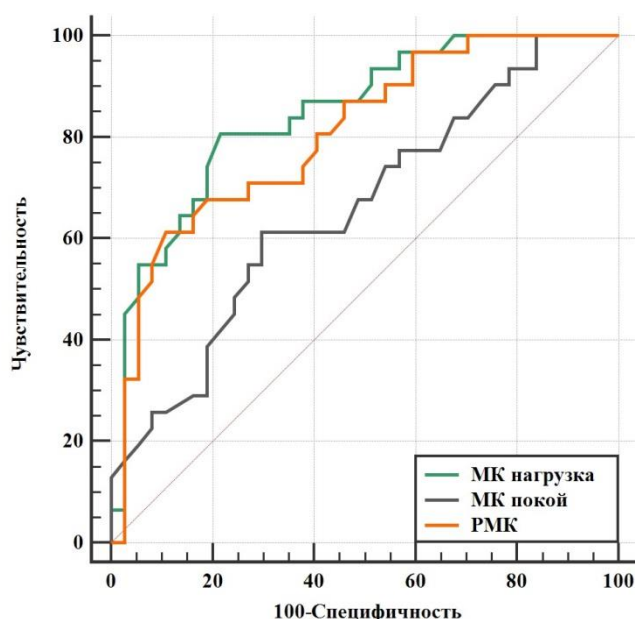


Рис. 11. Графическое отображение результатов ROC-анализа показателей миокардиального кровотока и резерва в определении пациентов с ИКМП

Логистическая регрессия (табл. 7) продемонстрировала, что из показателей МК в нагрузке и в покое, а также РМК, наиболее сильным предиктором попадания в группу ИКМП служит МК в нагрузке (ОШ 0,67; ДИ95% 0,57–0,79; $p < 0,001$). Таким образом, шанс попасть в группу ИКМП увеличивается на 33% с уменьшением показателей МК в нагрузке на 0,1 мг/мин/г. ROC-анализ (табл. 8) выявил значение чувствительности 80,6% и специфичности 78,4% для показателя МК в нагрузке $\leq 0,63$ мг/мин/кг с наибольшим показателем площади под кривой ($AUC = 0,847$) по сравнению с показателями МК покоя ($AUC = 0,661$) и РМК ($AUC = 0,806$). При этом РМК $\leq 1,2$ продемонстрировал более высокие показатели специфичности по сравнению с МК в нагрузке (89,2 и 78,4%) (рис. 11). Miyagawa с соавт. [153] выявили порог РМК, равный 1,3 по данным СЗТ доФЭКТ, что позволяет предположить у пациента наличие

трехсосудистого поражения с чувствительностью 93,3% и специфичностью 75,9%.

Оценка данных показателей у пациентов с ИКМП при помощи CZT гамма камер до этого не проводилось.

3.3. Возможности нагрузочной РТВГ в прогнозировании течения раннего послеоперационного периода у больных ишемической кардиомиопатией

Из 75 пациентов, включенных в исследование, 74 пациента перенесли оперативное лечение. Из них 23 (31%) имели неблагоприятное течение раннего послеоперационного периода (смерть – 3, ВАБГ – 9, необходимость инотропной поддержки в ОАР >5 дней – 11), 51 – не имели осложнений.

В таблице 9 представлена сравнительная характеристика данных групп. Группы различались по количеству пациентов с нарушением липидного обмена (91 и 66%, $p < 0,02$), ФВ ЛЖ (28% (25;31) и 32% (30;36), $p=0,02$) и КСО ЛЖ (мл) (158 (136; 198) и 136 (128; 157), $p=0,01$). Также были отмечены различия между группами в частоте вмешательства на митральном клапане (39 и 13%, $p=0,02$) и времени искусственного кровообращения (мин) (159 (123; 190) и 122 (107; 172), $p=0,02$).

Таблица 9. Сравнительная клиническая характеристика групп осложненного и неосложненного течения раннего послеоперационного периода

	Осложненный РПП (n=23)	Неосложненный РПП (n=51)	p
Возраст, лет	61 ± 6,1	58 ± 7,4	0,2
Дислипидемия, n (%)	21 (91%)	34 (66%)	0,02
Гипертоническая болезнь, n (%)	22 (95%)	44 (86%)	0,21
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	4 (15%)	12 (24%)	0,41
Класс СН (NYHA), n (%)			0,6

I	2 (9%)	3 (5%)	
II	10 (43%)	15 (30%)	
III	9 (39%)	30 (60%)	
IV	2 (9%)	3 (5%)	

Продолжение таблицы 9

	Осложненный РПП (n=23)	Неосложненный РПП (n=51)	p
Количество ИМ в анамнезе, n (%)			0,45
0	1 (5%)	–	
1	18 (77%)	37 (73%)	
2	3 (13%)	10 (20%)	
3	1 (5%)	4 (7%)	
ФВ ЛЖ (%)*	28 (25; 31)	32 (30; 36)	0,02
КДО ЛЖ (мл)*	229 (199; 273)	208 (187; 227)	0,06
КСО ЛЖ (мл)*	158 (136; 198)	136 (128; 157)	0,01
Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, n (%)			0,16
1	1 (5%)	8 (16%)	
2	3 (13%)	9 (18%)	
3 и более	19 (82%)	36 (66%)	
SSS (%)	33,8 (20,5; 41,1)	27,9 (17,6; 36,7)	0,17
SRS (%)	28,6 (19,1; 38,2)	25,0 (19,1; 36,7)	0,18
SDS (%)	8,8 (2,9; 8,8)	1,5 (0; 5,8)	0,057
Euroscore 2 (%), n (%)	4,6 (4;1; 6,2)	3,5 (2,2; 5,2)	0,1

Продолжение таблицы 9

	Осложненный РПП (n=23)	Неосложненный РПП (n=51)	р
Интраоперационные показатели			
Резекция аневризмы, n (%)	9 (39%)	23 (46%)	0,4
Вмешательство на МК, n (%)	9 (39%)	7 (13%)	0,02
Время ИК, мин	159 (123; 190)	122 (107; 172)	0,02
Время пережатия аорты, мин	120 (75; 133)	82 (72; 104)	0,06

Примечание: РПП – ранний послеоперационный период; NYHA – классификация выраженности хронической сердечной недостаточности согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association); ИМ – инфаркт миокарда; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; n – число наблюдений; КА – коронарные артерии; SSS – (summed stress score) размер дефекта перфузии при исследовании на фоне стресс-теста; SRS – (summed rest score) размер дефекта перфузии при исследовании на фоне функционального покоя; SDS – (summed difference score) размер стресс-индуцированного дефекта перфузии; Euroscore 2 – (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) шкала оценки риска неблагоприятного исхода коронарного шунтирования; МК – митральный клапан; ИК – искусственное кровообращение; р – уровень статистической значимости; * – результаты, полученные посредством эхокардиографии.

В таблице 10 представлены основные показатели нагрузочной РТВГ и их различия между группами. Помимо показателей объема ЛЖ, достоверные различия продемонстрировали значения стресс-индуцированных показателей Entropy: разница между покоем и 10 мкг/кг/мин допамина (%) 1 (–2; 3) и –2 (–4; 0), $p=0,02$ и максимальной динамикой показателя в ходе стресс-теста 4 (2;9) и

0 (-2; 2), $p=0,003$. На рис. 12 представлены стресс-индуцированные изменения показателей МД. Видно, что в ходе стресс теста только показатель Entropy демонстрирует рост на максимальной дозе допамина, причем только в группе с осложненным РПП. В то время как анализ фазовой гистограммы был представлен еще в 1980-е гг. [136], Entropy является сравнительно «молодым» и мало изученным параметром МД [166]. Существует мнение, что именно Entropy отражает «истинную» диссинхронию, то есть разобщенность сокращения желудочков сердца, в то время как более изученные показатели, такие как PSD и HBW, отражают более «стандартизованную» картину диссинхронии сердца, тогда как она часто имеет нестандартизованный вид [206]. Кроме того, показатели Entropy меньше подвержены влиянию шума и неправильного определения границ миокарда [223]. По причине своей новизны, работ по прогностической ценности данного метода крайне мало: Tian с соавт. [216] изучали прогностическую роль МД, исследованной посредством ПЭТ и ОФЭКТ у пациентов с ИКМП, в аспекте риска сердечной смерти. Авторами было показано, что значение Entropy $>59\%$ связано с возрастанием вероятности смерти от СС причин в 4,25 раз ($p=0,039$). Интересно, что в указанном исследовании ни показатели диссинхронии, определенные по ПЭТ, ни продолжительность комплекса QRS не продемонстрировали прогностической значимости. Первый факт можно объясняться лишь умеренной корреляцией и достоверным различием показателей МД, определенной различными методами (что также было продемонстрировано в данном исследовании). Второй же факт связан, вероятно, с различной природой электрической и механической диссинхронии [29, 48].

Shimizu с соавт. [206] выявили ассоциацию степени Entropy с неблагоприятными сердечными событиями в течение двухлетнего периода наблюдения пациентов с ПБЛНПГ ($\geq 79\%$; ОР 7,58; ДИ95% 2,39–24,08; $p<0,001$). Средняя ФВЛЖ в данном исследовании, равная 49,2%, а также отсутствие увеличения объемов ЛЖ ставит под сомнение возможность экстраполяции полученных данных на пациентов с прогрессирующей ИКМП.

Капо с соав. [106] продемонстрировали, что Entropy $\geq 61\%$ является предиктором неблагоприятных сердечных событий у пациентов с ДКМП и QRS <120 мс (ОР 5,7; ДИ95% 1,02–108,32; $p=0,047$). При этом исследователи также выявили корреляцию между данным показателем и уровнем экспрессии SERCA2a ($r=-0,62$, $p<0,001$), который косвенно отвечает за сократительную способность миокарда.

Таблица 10. Сравнительная характеристика показателей нагрузочной РТВГ между группами осложненного и неосложненного течения раннего послеоперационного периода

	Осложненный РПП (n=23)	Неосложненный РПП (n=51)	p
КДО ЛЖ	321 (268; 358)	268 (242; 313)	0,02
КСО ЛЖ	242 (201; 282)	196 (170; 230)	0,005
ФВ ЛЖ	26 (19; 31)	28 (23;33)	0,08
МСИ ЛЖ	-1,16 (-1,42; -0,77)	-1,27 (-1,48; -0,97)	0,16
ЛЖ PSD	56 (40; 63)	54 (40; 65)	0,5
ЛЖ HBW	222 (174; 246)	204 (174; 258)	0,56
ЛЖ Entropy	76 (70; 83)	78 (72;85)	0,58
Δ ФВ ЛЖ п-2	3 (2;6)	3 (-1,5; 7)	0,71
Δ ФВ ЛЖ п-3	5 (1;10)	4 (-1,0; 8)	0,53
Δ ФВ ЛЖ макс.	7,5 (3;10)	7 (1,5; 10,5)	0,53
Δ ФВ МСИ п-2	0,21 (0,02; 0,39)	-0,23 (0,01; -0,44)	0,8
Δ ФВ МСИ п-3	0,32 (0,14; 0,5)	-0,34 (-0,06; -0,58)	0,92
Δ ФВ МСИ макс.	0,47 (0,32; 0,74)	-0,48 (-0,2; -0,77)	0,78
Δ ЛЖ PSD п-2	-1,5 (-4; 1)	-3 (-7; 2)	0,45
Δ ЛЖ PSD п-3	-3 (-7; 3)	-1 (-4; 1)	0,49
Δ ЛЖ PSD макс.	2 (-2; 3,5)	1,5 (-0,5; 4,5)	0,85
Δ ЛЖ HBW п-2	-6 (-18; 24)	-6 (-18; 6)	0,61

Продолжение таблицы 10

	Осложненный РПП (n=23)	Неосложненный РПП (n=51)	p
Δ ЛЖ HBW п-3	0 (–24; 18)	–6 (–18; 12)	0,54
Δ ЛЖ HBW макс.	15 (–3; 27)	6 (–3; 23)	0,55
Δ ЛЖ Entropy п-2	1 (–2; 3)	–2 (–4; 0)	0,02
Δ ЛЖ Entropy п-3	0 (–5; 8)	–1 (–4; 1)	0,48
Δ ЛЖ Entropy макс.	4 (2; 9)	0 (–2; 2)	0,003

Примечание: РПП – ранний послеоперационный период; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; МСИ – максимальная скорость изгнания; PSD – (phase histogram standard deviation) стандартное отклонение фазовой гистограммы; HBW – (histogram bandwidth) ширина фазовой гистограммы; Entropy – разнородность фазовой гистограммы; Δ [показатель] п-2 – динамика показателей между покоем и дозой допамина 10 мкг/кг/мин; Δ [показатель] п-3 – динамика показателей между покоем и дозой допамина 15 мкг/кг/мин; Δ [показатель] макс. – максимальное изменение показателя в ходе стресс-теста; p – уровень статистической значимости.

Согласно однофакторному регрессионному анализу (табл. 11), все показатели, продемонстрировавшие различие между группами по критерию Манна-Уитни (наличие дислипидемии, КСО и ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ, время искусственного кровообращения, вмешательство на митральном клапане, а также показатели объемов ЛЖ и стресс-индуцированные изменения показателей Entropy). Многофакторный логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что из показателей, различавшихся между группами, независимое прогностическое значение имели следующие из них:

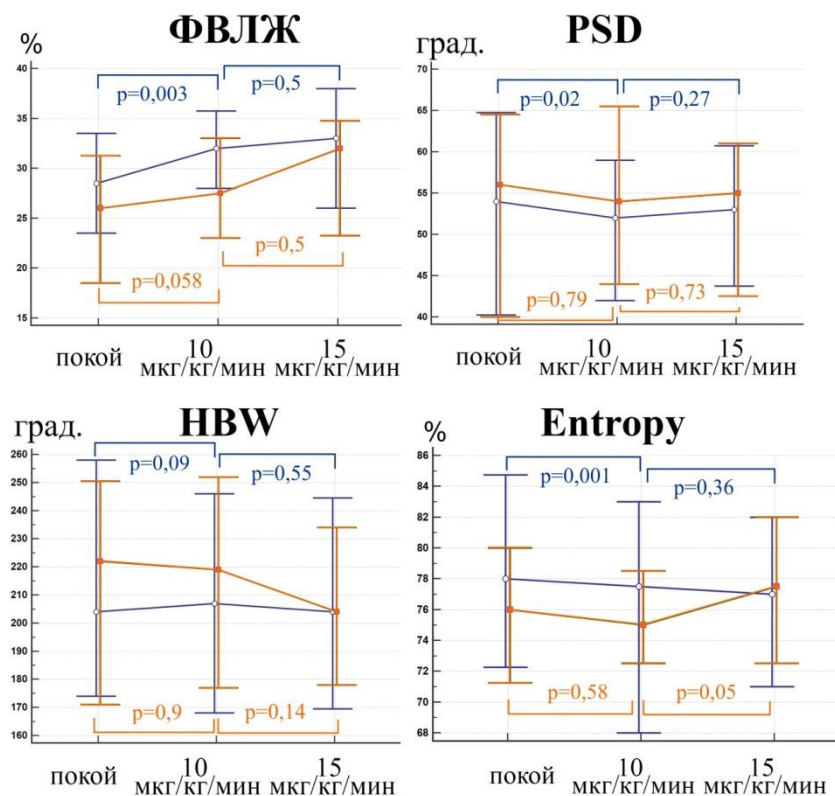


Рис. 12. Стресс-индуцированные изменения показателей ФВ, PSD, HBW и Entropy ЛЖ: синие обозначения – группа без осложнений раннего послеоперационного периода; оранжевые обозначения – группа с осложнениями раннего послеоперационного периода; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; PSD – (phase histogram standard deviation) стандартное отклонение фазовой гистограммы; HBW – (histogram bandwidth) ширина фазовой гистограммы; Entropy – разнородность фазовой гистограммы; p – уровень статистической значимости

вмешательство на митральном клапане (27,9; ДИ 3,4; 208,6; $p=0,001$), КСО ЛЖ (1,04; ДИ 1,0; 1,08; $p=0,01$) и максимальное стресс-индуцированное изменение Entropy (1,35; ДИ 1,07; 1,7; $p=0,01$).

При проведении ROC-анализа (табл. 12) было показано, что показатели Entropy имеют наибольшее значение AUC (0,740) с чувствительностью 86% и специфичностью 54%. При построении логистической модели с включением

Таблица 11. Результаты логистического регрессионного анализа прогностической значимости клинических показателей, интраоперационных показателей, данных ЭхоКГ и нагрузочной РТВГ в оценке вероятности неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода после хирургического лечения ИКМП

	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	ДИ	p	ОШ	ДИ	p
Дислипидемия	5,25	1,07; 25,6	0,01			
Вмешательство на МК	4,3	1,25; 14,9	0,01	9,8	1,92; 79	0,005
Время ИК	1,01	1,00; 1,02	0,01			
ФВ ЛЖ	0,88	0,79; 0,99	0,03			
КСО ЛЖ*	1,01	1,0; 1,03	0,01	1,04	1,0; 1,08	0,008
КДО ЛЖ**	1,01	1,0; 1,018	0,01			
КСО ЛЖ**	1,01	1,0; 1,03	0,002			
Δ ЛЖ Entropy макс.	1,2	1,05; 1,38	0,006	1,35	1,07; 1,7	0,009

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p – уровень статистической значимости; МК – митральный клапан; ИК – искусственное кровообращение; ФВ – фракция выброса левого желудочка; КСО ЛЖ* – конечно-систолический объем левого желудочка по данным эхокардиографии; КСО ЛЖ** – конечно-систолический объем левого желудочка по данным радионуклидной томовентрикулографии; Δ ЛЖ Entropy макс. – максимальное изменение энтропии фазовой гистограммы в ходе стресс-теста.

всех данных показателей AUC возросла до 0,894, чувствительность изменилась незначительно (88%), однако значимо увеличилась специфичность (91%) (рис.

13). Более высокие значения чувствительности и низкие показатели специфичности в целом характерны для методик, основанных на накоплении индикатора кардиомиоцитами, так как для накопления РФП сегментом миокарда требуется значительно меньшее количество миоцитов, чем необходимо для улучшения сокращения данного сегмента после операции и, следовательно, поддержания инотропной функции миокарда на должном уровне [21, 174]. Вмешательство на митральном клапане значительно увеличивает время искусственного кровообращения, что, в свою очередь, связано с повышенным риском смертности в раннем послеоперационном периоде [190] и необходимостью пролонгации искусственной вентиляции легких [157]. В нашем случае время ИК было исключено из логистической модели как имеющее высокую корреляцию с вмешательством на МК. Однако информация о параметрах его операционных характеристиках (ROC-анализ) также

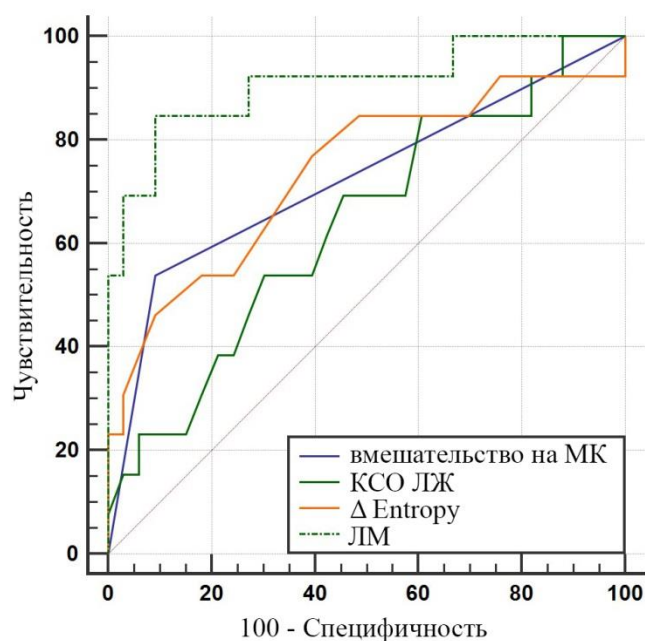


Рис. 13. Графическое отображение результатов ROC-анализа: МК – митральный клапан; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ; Δ Entropy –

максимальное изменение разнородности фазовой гистограммы в ходе стресс-теста; ЛМ – логистическая модель.

Таблица 12. Результаты ROC-анализа в оценке вероятности неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода после хирургического лечения ИКМП

	Пороговое значение	Se, %	Sp, %	AUC	p
Вмешательство на МК	наличие	40	86	0,633	0,03
Время ИК, мин	>137	66,7	67,4	0,672	0,01
КСО ЛЖ, мл	>148	60	70	0,690	0,005
Δ ЛЖ Entropy макс, %	>0	86	54	0,740	0,002
ЛМ	>0,36	88	91	0,894	<0,001

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой; Se – чувствительность; Sp – специфичность; p – уровень статистической значимости; МК – митральный клапан; ИК – искусственное кровообращение; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка Δ ЛЖ Entropy макс. – максимальное изменение разнородности фазовой гистограммы в ходе стресс-теста; ЛЖ – логистическая модель.

представлена в таблице как имеющая прогностическую пользу. Объемные показатели и ФВ ЛЖ также имеют связь с течением раннего послеоперационного периода [157, 190, 268].

Таким образом, можно сделать заключение, что наряду с факторами, влияние которых на течение раннего послеоперационного периода является общепризнанным (объемы ЛЖ, время искусственного кровообращения и вмешательство на митральном клапане), стресс-индуцированные изменения механической диссинхронии ЛЖ (параметров Entropy) также связаны с вероятностью сердечно-сосудистых осложнений в раннем периоде после хирургического лечения ИКМП.

3.4. Возможности нагрузочной радионуклидной томовентрикулографии в прогнозировании повторного ремоделирования ЛЖ в среднесрочном периоде после оперативного лечения больных с ишемической кардиомиопатией

После контрольного срока в 12 месяцев после оперативного лечения ИКМП 30 пациентов прошли контрольное обследование. Период наблюдения составил 476 ± 36 дней. Группу повторного ремоделирования составили 19 человек, группу обратного ремоделирования – 11. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 17. Исходно группы не различались как по основным клиническим характеристикам (за исключением количества инфарктов миокарда в анамнезе ($p=0,04$) и коронарных артерий с наличием стенозов $>75\%$ ($p=0,01$), так и по показателям РТВГ, полученным в ходе исследования в условиях функционального покоя. Однако интраоперационные показатели разнились в значительной мере: так, в группе повторного ремоделирования вмешательство на МК перенесли 37% пациентов, тогда как в группе с обратным ремоделированием – лишь 18% ($p=0,01$). Также в группе повторного ремоделирования значительно больше было время пережатия аорты (115 против 84 мин, $p=0,001$) и время ИК (163 против 116 мин, $p=0,001$).

Таблица 13. Сравнительная клиническая характеристика групп повторного и обратного ремоделирования ЛЖ

	Группа повторного ремоделирования ЛЖ (n=19)	Группа обратного ремоделирования ЛЖ (n=11)	p
Возраст, лет	60 ± 6	$61 \pm 8,5$	0,63
Количество ИМ в анамнезе			0,04
1	11 (58%)	8 (73%)	
2	7 (37%)	1 (9%)	
3	1 (5%)	2 (18%)	
ФВ ЛЖ (%)*	30 (26; 34)	32 (24; 36)	0,5

Продолжение таблицы 13

	Группа повторного ремоделирования ЛЖ (n=19)	Группа обратного ремоделирования ЛЖ (n=11)	p
КДО ЛЖ (мл)*	201 (173; 244)	187 (163; 234)	0,23
КСО ЛЖ (мл)*	128 (116; 180)	121 (101; 165)	0,65
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2 (11%)	3 (27%)	0,08
Дислипидемия, n (%)	15 (79%)	8 (73%)	0,24
Гипертоническая болезнь, n (%)	14 (74%)	9 (82%)	0,71
Класс СН (NYHA) , n (%)			0,3
II	8 (42%)	5 (46%)	
III	19 (47%)	4 (36%)	
IV	2 (11%)	2 (18%)	
Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, n (%)			0,01
1	–	2 (18%)	
2	3 (15%)	3 (27%)	
3 и более	16 (85%)	6 (55%)	
SSS (%)	20 (14; 26)	23 (12; 31)	0,8
SRS (%)	20 (17; 22)	21 (11; 27)	0,6
SDS (%)	2 (0;3)	2 (0;4)	0,9
Euroscore 2 (%), n (%)	3,8 (2,6; 4,6)	3,5 (2,2; 4,6)	0,55

Продолжение таблицы 13

	Группа повторного ремоделирования ЛЖ (n=19)	Группа обратного ремоделирования ЛЖ (n=11)	p
Интраоперационные показатели			
Резекция аневризмы, n (%)	8 (42%)	5 (45%)	0,75
Вмешательство на МК, n (%)	7 (37%)	2 (18%)	0,02
Время ИК, мин	163 (137; 192)	116 (110; 124)	0,001
Время пережатия аорты, мин	115 (97; 132)	84 (70; 105)	0,001

Примечание: NYHA – классификация выраженности хронической сердечной недостаточности согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association); ИМ – инфаркт миокарда; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; n – число наблюдений; КА – коронарные артерии; SSS – (summed stress score) размер дефекта перфузии при исследовании на фоне стресс-теста; SRS – (summed rest score) размер дефекта перафузии при исследовании на фоне функционального покоя; SDS – (summed difference score) размер стресс-индуцированного дефекта перфузии; Euroscore 2 – (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) шкала оценки риска неблагоприятного исхода коронарного шунтирования; МК – митральный клапан; ИК – искусственное кровообращение; p – уровень статистической значимости; * – результаты, полученные посредством эхокардиографии.

Показатели РТВГ пациентов обеих групп до и после хирургического лечения предоставлены в таблице 18. В отдаленном периоде группы статистически значимо различались между собой по всем исследуемым показателям. Кроме того, группа обратного ремоделирования продемонстрировала значимую динамику всех показателей относительно дооперационных значений.

Исследование на фоне стресс-теста выявило значимые различия между пациентами с ОР и ПР в показателях максимальной динамики (Δ) ФВ ЛЖ(%) 2

(2;8) и 11 (5;12), $p=0,02$), МСИ ЛЖ, выраженной в % от исходных значений (32 (14;51); 63 (34;79), $p=0,009$), а также показателей диссинхронии ЛЖ (PSD (град.) (3 (0;7) и $-2 (-9;3)$, $p=0,004$); Entropy (%) (2 (-1;6); 0 (-4;2), $p=0,01$)). Как видно, на фоне нагрузки систолическая функция у группы с обратным ремоделированием увеличивалась, а диссинхрония – снижалась. В группе с повторным ремоделированием ЛЖ отмечается обратная динамика (рис. 14).

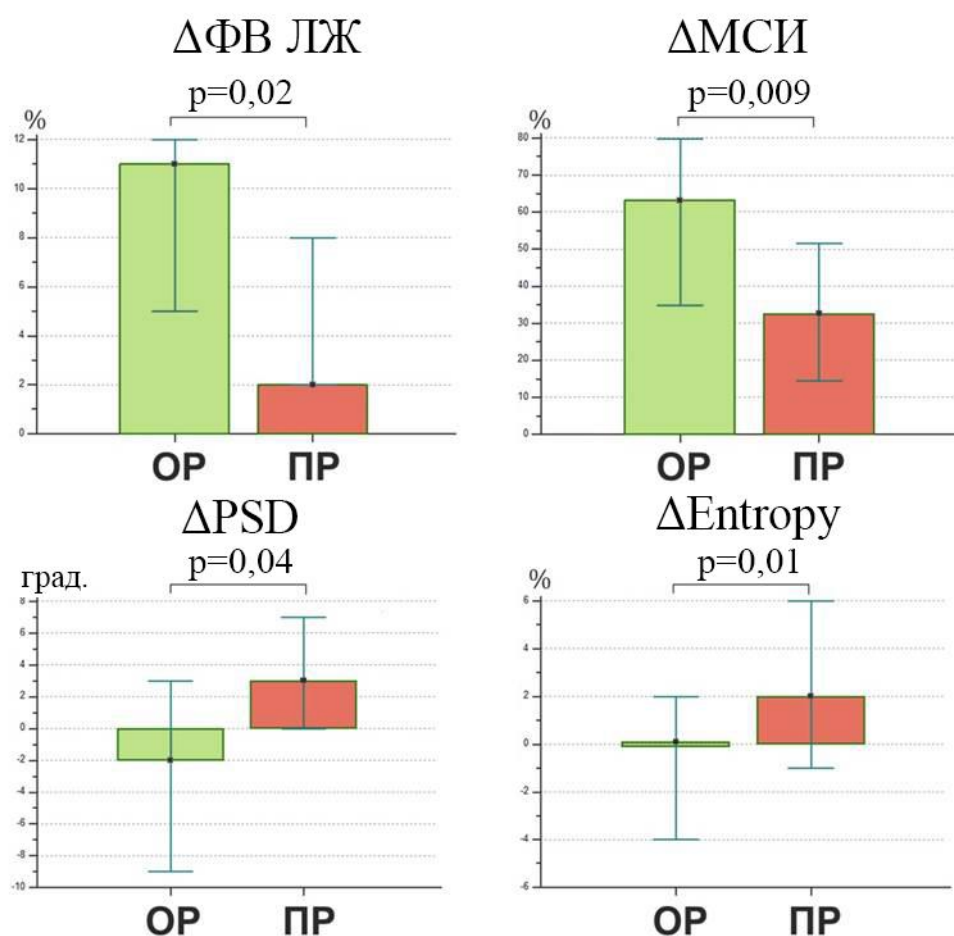


Рис. 14. Стресс-индуцированные изменения показателей РТВГ: ОР – группа обратного ремоделирования; ПР – группа продолжающегося ремоделирования; Δ – стресс-индуцированные изменения показателя; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; МСИ – максимальная скорость изгнания; PSD – (phase histogram standard deviation) стандартное отклонение фазовой гистограммы; Entropy – разнородность фазовой гистограммы; p – уровень статистической значимости

Таблица 14. Сравнительная клиническая характеристика групп повторного и обратного ремоделирования ЛЖ

	Группа повторного ремоделирования ЛЖ(n=19)			Группа обратного ремоделирования ЛЖ(n=11)			Манна-Уитни	
	Исходно	Отдаленный период	p*	Исходно	отдаленный период	p*	p**	p***
КДО ЛЖ (мл)	282 (254; 335)	322 (220; 351)	0,83	306 (248; 358)	188 (177;218)	<0,001	0,6	<0,001
КСО ЛЖ (мл)	203 (169; 250)	222 (141; 273)	0,83	228 (163; 268)	106 (91;136)	<0,001	0,68	<0,001
КДИ ЛЖ (мл/м ²)	140 (128; 166)	147 (73; 178)	0,83	157 (124;179)	101 (87;109)	<0,001	0,23	<0,001
КСИ ЛЖ (мл/м ²)	101 (87; 117)	114 (73; 145)	0,83	117 (85; 137)	55 (44; 75)	<0,001	0,36	<0,001
ФВ ЛЖ (%)	33 (20; 39)	28 (23; 37)	0,5	31 (22; 35)	54 (41;59)	0,005	0,33	<0,001
МСИ ЛЖ (КДО/с)	-1,26 (-1,61; -0,92)	-1,11 (-1,34; -0,96)	0,83	-1,12 (-1,33; -0,79)	-2,1 (-2,57;-1,96)	<0,001	0,16	<0,001
PSD (град.)	53 (49; 62)	58 (52; 63)	0,36	52 (24; 70)	34 (29;54)	0,04	0,5	0,005
Entropy (%)	78 (74; 83)	72 (62; 80)	0,36	74 (61; 89)	61 (59;64)	0,01	0,28	<0,001
HBW (град.)	210 (189; 237)	198 (180; 228)	0,71	216 (108; 259)	138 (120; 198)	0,04	0,95	0,001

Примечание: КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; КДИ – конечно-диастолический индекс; КСИ – конечно-систолический индекс; ФВ – фракция выброса; МСИ – максимальная скорость изгнания; PSD – (phase histogram standard deviation) стандартное отклонение фазовой гистограммы; HBW – (histogram bandwidth) ширина фазовой гистограммы; Entropy – разнородность фазовой гистограммы; p* – внутригрупповые различия между дооперационными показателями и показателями отдаленного периода; p** – межгрупповые различия дооперационных показателей; p*** – межгрупповые различия послеоперационных показателей.

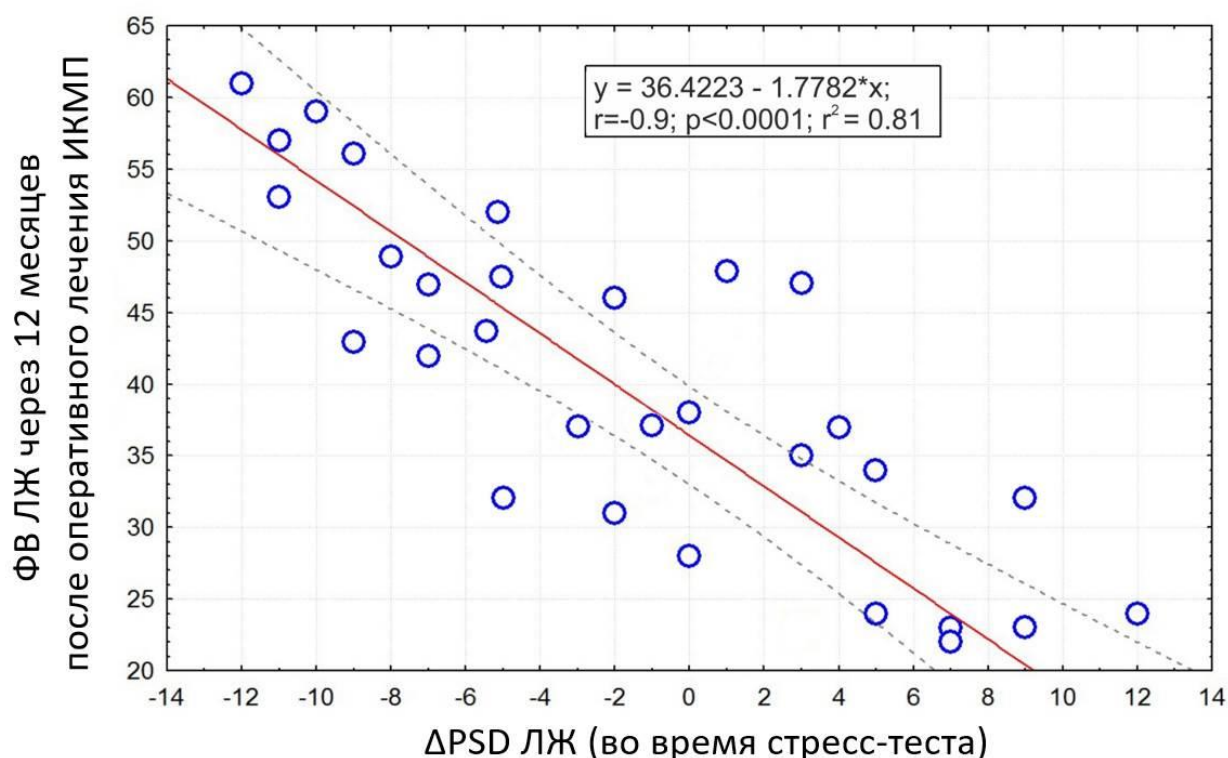


Рис. 15. Сильная отрицательная корреляция между стресс-индуцированными изменениями показателя PSD и ФВ ЛЖ в среднесрочном периоде наблюдения после хирургического лечения ИКМП: ΔPSD ЛЖ – стресс-индуцированные изменения стандартного отклонения фазовой гистограммы ЛЖ на максимальной дозе допамина; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Стресс-индуцированное изменение PSD продемонстрировали выраженную отрицательную корреляцию ($r = -0,9$, $p < 0,0001$) с показателя ФВ ЛЖ в отдаленном периоде после хирургической коррекции ИКМП (рис. 15).

Однофакторный регрессионный (табл. 19) анализ показал, что среди анализируемых клинических и инструментальных показателей прогностическую значимость в отношении развития ПР продемонстрировали количество коронарных артерий со стенозированием $>75\%$ (ОШ = 4,25; ДИ 1,57; 11,48; $p = 0,001$), ΔФВ ЛЖ (ОШ = 0,88; ДИ 0,8; 0,97; $p = 0,008$) и ΔPSD ЛЖ (ОШ=1,13; ДИ 1,03; 1,25; $p=0,005$) (табл. 3). Многофакторный анализ

показал,

что

ΔФВ

ЛЖ,

Таблица 15. Результаты логистического регрессионного анализа прогностической значимости показателей в оценке вероятности развития повторного ремоделирования ЛЖ в среднесрочном периоде после хирургического лечения ИКМП

	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	ДИ (95%)	p	ОШ	ДИ (95%)	p
Возраст	0,98	0,91; 1,06	0,76			
Сахарный диабет 2 типа	0,29	0,07; 1,19	0,08			
Количество ИМ	1,87	0,57; 6,06	0,27			
NYHA	1,59	0,73; 3,44	0,22			
Euroscore 2 (%)	0,99	0,79; 1,23	0,93			
Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий	4,25	1,57; 11,48	0,001	4,66	1,35; 16,1	0,01
ФВ ЛЖ*	0,96	0,88; 1,06	0,48			
КСИ ЛЖ*	1,02	0,99; 1,05	0,12			
ΔФВ ЛЖ**	0,88	0,8; 0,97	0,008	0,82	0,71; 0,96	0,01
ΔМСИ ЛЖ**	0,99	0,98; 1,0	0,4			
ΔPSD ЛЖ**	1,13	1,03; 1,25	0,005	1,3	1,09; 1,54	0,002
ΔEntropy ЛЖ**	1,12	0,99; 1,26	0,1			
Вмешательство на МК	5,8	1,18; 28	0,01			
Резекция аневризмы	0,72	0,24; 2,15	0,5			
Время ИК	1,02	1,01; 1,04	0,001			
Время пережатия аорты	1,02	1,00; 1,04	0,001			

Примечание: NYHA – классификация выраженности хронической сердечной недостаточности согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association); ИМ – инфаркт миокарда; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; n – число наблюдений; КСИ – конечно-систолический индекс; Euroscore 2 – (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) шкала оценки риска неблагоприятного исхода коронарного шунтирования; МК – митральный клапан; ИК – искусственное кровообращение; Δ – стресс-индуцированные изменения показателя; p – уровень статистической значимости; * – результаты,

полученные посредством эхокардиографии; ** – результаты, полученные посредством РТВГ.

Результаты ROC-анализа представлены на рис. 16 и в таблице 20. Логистическая модель (ЛМ), построенная на основании указанных показателей, имела значительно большее ($p < 0,05$) значение площади под кривой по сравнению с каждым из показателей по отдельности.

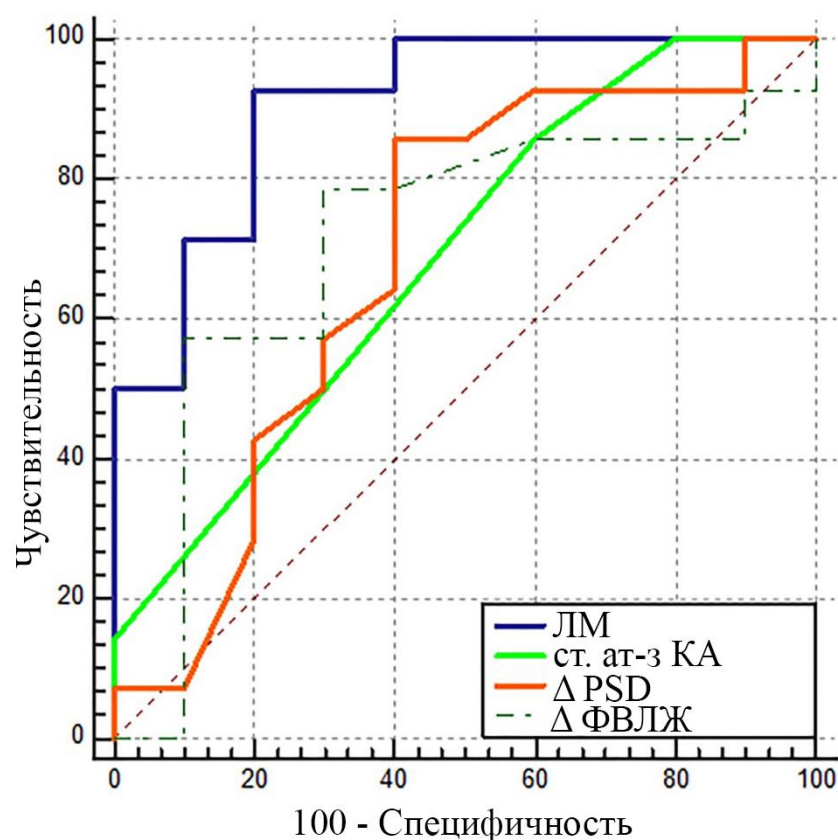


Рис. 16. Графическое представление результатов ROC-анализа: ЛМ – логистическая модель; ст.ат-з КА – стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; Δ PSD – стресс-индуцированные изменения стандартного отклонения фазовой гистограммы; Δ ФВ ЛЖ – стресс-индуцированные изменения фракции выброса левого желудочка

Таблица 16. Результаты ROC-анализа показателей в оценке вероятности развития повторного ремоделирования ЛЖ в среднесрочном периоде после хирургического лечения ИКМП

	Пороговое значение	Se, %	Sp, %	AUC	p
ΔФВЛЖ	≤ 4	65	82	0,674	0,01
Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий	> 2	84	46	0,691	0,008
Δ PSD	> 0	87	64	0,727	0,01
ЛМ	> 0,4	93	80	0,907	<0,001

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой; Se – чувствительность; Sp – специфичность; p – уровень статистической значимости; Δ ФВ ЛЖ – стресс-индуцированные изменения фракции выброса левого желудочка; Δ PSD – стресс-индуцированные изменения стандартного отклонения фазовой гистограммы; ЛМ – логистическая модель.

В работе Aljaroudi с соавт. [6] продемонстрировано, что у пациентов с ИКМП, которым была выполнена реваскуляризации миокарда, механическая диссинхрония ЛЖ, определенная сцинтиграфически в состоянии функционального покоя, являлась независимым предиктором смертности (отношение рисков 1,16; 95 % ДИ 1,03; 1,30, при увеличении PSD на каждые 10°, p=0,02) от всех причин. По мере уменьшения ФВ и увеличения значений диссинхронии риск смерти увеличивался.

Этот пример наглядно демонстрирует, что наряду с систолической функцией ЛЖ показатели МД имеют важное прогностическое значение при ИКМП. Однако в нашем случае показатели МД в покое не продемонстрировали прогностической значимости. Причиной этого могут быть меньший размер выборки (486 и 30 пациентов), а также использование авторами такой конечной точки, как смерть. Данная конечная точка не была достигнута ни одним из пациентов нашей выборки. При этом стресс-индуцированные изменения показателей диссинхронии в рамках многофакторного анализа

продемонстрировали прогностическое значение, практически в 2 раза превышающее таковое при исследовании авторами упомянутого исследования в покое (1,16 и 1,3). Кроме того, авторы в своем исследовании использовали ПЭТ, а наличие умеренной корреляций между ПЭТ с ОФЭКТ в аспекте измерения данного феномена, ставит под сомнение сопоставимость результатов [216].

В исследовании Goldberg с соавт. [79] PSD ЛЖ также явилось независимым предиктором смертности от всех причин в группе с ДКМП и QRS <150 мс (ОР 1,97; ДИ95% 1,06–3,66; $p=0,025$).

Оценка сократимости и в частности диссинхронии, оцененная посредством ПСМ у пациентов с ИКМП, может быть некорректной ввиду наличия обширных зон гипоперфузии и, следовательно, некорректной сегментации миокарда ЛЖ [8]. Данного недостатка лишена радионуклидная томовентрикулография, так как ее принцип основан на визуализации пула крови (в отличие от ПСМ, где визуализируется стенка ЛЖ) и таким образом, она не подвержена негативному влиянию на вычисления обширных зон гипоперфузии, характерных для пациентов с ИКМП [49].

В работе Zafrir N. с соавт. [235] планарная радионуклидную вентрикулографию на фоне фармакологической нагрузки с добутамином позволила прогнозировать увеличение (>5%) ФВЛЖ через месяц после АКШ с чувствительностью 67% и специфичностью 93%. Позже Kasama с соавт. [108] выявили значения чувствительности 91% и специфичности 82% для стресс РВГ (добутамин 5,10,15 мкг/кг/мин) в комбинации с ^{123}I - метайодбензилгуанидин для прогнозирования увеличения ФВЛЖ после консервативного лечения пациентов с ДКМП. Недостатками указанных исследований являются применение двухмерного режима записи, который значительно искажает показатели объемов и ФВ ЛЖ ввиду перекрытия зоны интереса левым предсердием (что особенно выражено у пациентов с ФВЛЖ <35%) [20, 80, 222], а также отсутствие оценки диссинхронии ЛЖ. Кроме того, период наблюдения

в исследовании *Zafrir* с соавт. составил всего один месяц, что не позволяет экстраполировать эти данные на среднесрочный период.

Таким образом, можно сделать предположение, что стресс-индуцированное увеличение механической диссинхронии (PSD) наряду с такими признанными прогностическими критериями, как ФВ ЛЖ и выраженность поражения коронарного русла, связано с процессами повторного ремоделирования ЛЖ в среднесрочном периоде после хирургического лечения ИКМП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая кардиомиопатия является наиболее тяжелой формой ишемической болезни сердца. Одним из основных патогенетических звеньев развития ишемической кардиомиопатии является ремоделирование сердца – патологический процесс, заключающийся в перестройке внеклеточного матрикса, изменении обмена и угнетении сократительной функции кардиомиоцитов, что приводит к геометрической перестройке левого желудочка сердца, снижению его насосной функции и, в итоге, сердечной недостаточности [111]. Имеющиеся на сегодняшний день данные говорят о том, что хирургическое лечение данной патологии ассоциировано с лучшими исходами по сравнению с применением консервативного подхода [169, 171]. Как правило, хирургический подход заключается в своего рода «возвращении» левого желудочка к исходному состоянию: максимальная реваскуляризация миокарда призвана возобновить кровоснабжение гипоперфузируемых участков, пластика левого желудочка ликвидирует «мертвое» пространство, не участвующее в сократительной деятельности, а вмешательство на митральном клапане в перспективе снижает перегрузку левого желудочка объемом. Однако, несмотря на логичность данного подхода, в результате его до трети пациентов [31] уже через год после операции демонстрируют продолжающееся увеличение левого желудочка и прогрессирующее снижение его насосной функции. Причины этого на сегодняшний день остаются непонятными, однако можно сделать вывод, что процессы перестройки миокарда, запущенные эпизодами острого нарушения кровоснабжения, носят комплексный характер и не ограничиваются формированием рубца и снижением сократительной функции ЛЖ [115]. Доказана роль воспаления в процессах ремоделирования сердца при ИКМП, обсуждается роль коллагена как компонента внеклеточного матрикса [128, 164, 270]. Однако достоверные сведения об этих компонентах можно получить лишь гистологически посредством исследования биоптатов. Предоперационная диагностика таких пациентов направлена на выявление

резервных способностей миокарда – то есть именно той зоны, состоящей из обратимо гипофункциональных кардиомиоцитов, способных восстановить свою функцию после восстановления кровоснабжения [115, 174]. Эти участки носят название «гибернированного» и «станнированного» миокарда и часто объединяются в понятие «жизнеспособный миокард» [115, 174]. На протяжении многих лет именно данный феномен был «краеугольным камнем» в выборе тактики лечения пациентов с ИКМП: большое количество исследований, имевших целью окончательно установить влияние жизнеспособного миокарда на исходы лечения, так и не позволило сделать однозначного заключения по этому поводу [115, 169, 171, 174, 192].

В предоперационной диагностике пациентов с ИКМП лучевые методы имеют ключевое значение. Каждый из них позволяет оценить тот или иной патогенетический компонент ИКМП: одни методы визуализации, такие как МРТ и ЭхоКГ, используются для оценки анатомического и функционального состояния, другие направлены на визуализацию метаболической кондиции миокарда (ПЭТ, ОФЭКТ) [1]. В последнее время развитие технологий приводит к тому, что один метод может оценить все больше параметров, отражающих состояние миокарда. Так, эхокардиография, направленная изначально на оценку сократительной функции ЛЖ, сегодня может оценить перфузию миокарда [174], а перфузионная сцинтиграфия неплохо справляется с оценкой сократимости [4]. К сожалению, универсального метода «всё-в-одном» еще не найдено: каждая модальность имеет свою нишу.

Технологическим фактором, явившимся стимулом к новым радионуклидным исследованиям в кардиологии, послужило внедрение гамма-камер с CZT детекторами [222]. Указанные детекторы, благодаря высокой чувствительности, позволили ОФЭКТ «зайти на территорию» ПЭТ в аспекте оценки миокардиального кровотока, а также на территорию эхокардиографии – в оценке сократительного резерва сердца.

Оценке миокардиального кровотока у пациентов с ИКМП посредством ПЭТ посвящено небольшое количество работ. Так, Majmudar с соавт. [143]

продемонстрировали, что РМК ниже 1,65 ассоциирован с вероятностью развития неблагоприятных сердечных событий у пациентов с ХСН в течение 8 месяцев с момента исследования. Ghannam с соавт. [77], в свою очередь, продемонстрировали, что МК на фоне стресс-теста $<1,9$ мл/мин/г ассоциирован с риском возникновения злокачественных аритмий в течение 1 года после имплантации кардиовертер-дефибриллятора.

ПЭТ является признанным «золотым стандартом» в этом вопросе благодаря фармакокинетическим свойствам своих радиофармпрепаратов [25], а также технической возможности оценивать динамику накопления и выведения данных РФП. Однако для осуществления ПЭТ необходимо наличие циклотрона для синтеза РФП, причем в непосредственной доступности, так как препараты являются короткоживущими. Такие условия осуществимы в России далеко не везде, поэтому как физическая, так и финансовая доступность кардио-ПЭТ остается на невысоком уровне. Работ по оценке миокардиального кровотока и резерва у больных ИКМП посредством ОФЭКТ до этого момента в литературе не встречалось.

В данной работе посредством гамма-камеры с CZT детекторами была произведена оценка миокардиального кровотока и резерва миокардиального кровотока у 33 пациентов с ИКМП. В качестве группы сравнения были проанализированы данные 38 пациентов с наличием многососудистого поражения коронарных артерий (по данным инвазивной коронаровентрикулографии) и сохраненной ФВЛЖ ($>55\%$). Исследование продемонстрировало, что пациенты с ИКМП имеют достоверно более низкие значения как глобальных показателей МК в нагрузке и РМК, так и региональные значения данных показателей. Кроме того, региональные значения МК в нагрузке были особенно снижены в регионах кровоснабжения ПНА, а РМК был инвертирован (МК в покое превосходит МК в нагрузке) (МК ПНА нагрузка: 0,48 мл/мин/г; РМК ПНА 0,94), что может быть обусловлено наличием обширных постинфарктных изменений, часто затрагивающих данный регион. Подтверждением этому служит и отрицательная корреляция между

перфузией данного региона и показателями МК в нагрузке (SRS и МК ПНА нагрузка: $r=-0,5$, $p<0,001$) и РМК (SRS и РМК: $r=-0,47$, $p<0,001$). Примечательно, что у группы с многососудистым поражением такой корреляции выявлено не было.

Из показателей МК и РМК, МК в нагрузке продемонстрировал наибольшую взаимосвязь с принадлежностью пациента к группе ИКМП (ОШ 0,67; ДИ95% 0,57–0,79; $p<0,001$), что говорит об увеличении шанса для пациента с многососудистым поражением попасть в группу ИКМП на 33% с уменьшением показателей МК в нагрузке на 0,1 мг/мин/г. ROC-анализ выявил значение чувствительности 80,6% и специфичности 78,4% для показателя МК в нагрузке $\leq 0,63$ мг/мин/кг, с наибольшим показателем плоди под кривой ($AUC=0,847$) по сравнению с показателями МК покоя ($AUC=0,661$) и РМК ($AUC=0,806$). При этом РМК $\leq 1,2$ продемонстрировал более высокие показатели специфичности по сравнению с МК в нагрузке (89,2 и 78,4%).

Другой возможностью современной ОЭФКТ, которая также определяется внедрением CZT гамма-камер, явилось проведение радионуклидной томовентрикулографии на фоне стресс-теста с возрастающими дозами инотропных фармакологических агентов. Данный способ оценки сократительного резерва миокарда давно используется в эхокардиографии и МРТ и неоднократно демонстрировал прогностическое значение [174]. Однако уникальная черта РТВГ в данном аспекте заключается в том, что данный метод, благодаря анализу нескольких тысяч точек в пространстве, оцениваемых в «эталонном» (собранном из нескольких сотен сокращений) сердечном цикле, обладает непревзойденной точностью, а автоматический анализ практически исключает операторзависимость [195]. Наряду с возможностью сокращения времени исследования до 4 минут [46], метод безусловно имеет свою нишу в предоперационной оценке пациентов с ИКМП. Здесь может возникнуть вопрос, что всеми указанными преимуществами обладает и перфузионная сцинтиграфия миокарда, которая, наряду с сократительной функцией, позволяет провести оценку систолического утолщения стенки ЛЖ и ее

диссинхронии, не говоря о перфузии [56]. Однако, как и в случае с ПЭТ, достоинство метода оборачивается в его недостаток: поскольку пациенты с ИКМП, как правило, характеризуются обширными зонами сниженной перфузии, РФП при ПСМ не накапливается в стенке ЛЖ, что затрудняет корректную оценку локальной сократимости [160]. Еще одним преимуществом РТВГ являются возможности оценки механической диссинхронии ЛЖ. Стресс-индуцированные изменения МД являются активно развивающимся направлением, так как стресс-тест позволяет выявить «скрытую» диссинхронию, отсутствующую в покое [194]. Технология CZT открыла возможность для изучения стресс-индуцированного изменения диссинхронии радионуклидными методами [66, 222]. Работ в данном направлении на сегодняшний день крайне мало [131, 195], а исследования прогностической роли стресс-индуцированных паттернов диссинхронии отсутствуют вовсе.

В период с 2017 по 2019 гг. нами было обследовано 82 пациента с ИКМП, находившихся на обследовании и лечении в клиниках НИИ кардиологии. Всем пациентам проводили полное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование до и через один год после хирургического лечения. На дооперационном этапе пациентам проводилось исследование сократительного резерва ЛЖ посредством РТВГ с возрастающими дозами допамина (по протоколу покой/5/10/15 мкг/кг/мин), продолжительность каждой записи составляла 5 минут. Оценивалась динамика показателей фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолического (КСО) и конечно-диастолического (КДО) объемов, максимальной скорости изгнания (МСИ), а также показателей МД – стандартного отклонения (PSD), ширины (HBW) и энтропии (Entropy) фазовой гистограммы. Пациентам проводилась также эхокардиография с добутамином по стандартному протоколу [175]. Кроме того, 10 пациентам (в качестве группы сравнения) без признаков обструктивного поражения коронарных артерий, нарушения перфузии и ХСН, была проведена нагрузочная РТВГ. Все параметры показали РТВГ высокую межоператорскую воспроизводимость как в покое, так и на фоне стресс-теста, а также низкую

вариабельность. В группе сравнения на фоне стресс-теса большинство параметров РТВГ (за исключением КДО) продемонстрировало выраженную динамику в аспекте улучшения сократительной функции ЛЖ. В группе ИКМП интересной находкой явилось то, что 17% пациентов продемонстрировали падение ФВЛЖ на максимальной дозе допамина, без каких-либо субъективных реакций и изменений на ЭКГ, что сопровождалось значительным увеличением только Entropy. Вероятно, именно факт разнонаправленной динамики показателей на максимальной дозе допамина явился причиной того, что медианные значения ни одного из показателей РТВГ в группе ИКМП не продемонстрировали достоверных различий между дозами допамина 10 и 15 мкг/кг/мин.

Из указанной выборки 74 пациента прошли оперативное лечение. В раннем послеоперационном периоде они были разделены на две группы в зависимости от отсутствия (n=51) или наличия (n=23) осложнений (смерть, использование внутриаортальной баллонной контрпульсации и необходимость инотропной поддержки более 5 дней с нахождением в ОАР). Наряду с исходными показателями ФВЛЖ (%) 32 (30; 36) и 28 (25; 31), $p=0,02$ и КСО ЛЖ (мл) 136 (128; 157) и 158 (136; 198), $p=0,01$, а также продолжительности искусственного кровообращения (мин) 122 (107; 172) и 159 (123; 190), $p=0,02$, факта вмешательства на митральном клапане (13 и 39%), группы различались по таким параметрам как РВТГ, как КДО и КСО в покое, стресс-индуцированной динамикой (Δ) Entropy между покоем и дозой допамина 10 мкг/кг/мин $-2 (-4; 0)$ и $1 (-2; 3)$, и максимальной Δ Entropy в ходе стресс-теста $0 (-2; 2)$ и $4 (2; 9)$, $p=0,003$. Регрессионный анализ показал, что наличие вмешательства на митральном клапане (ОШ 9,8; ДИ95% 1,92–79,0; $p=0,005$), КСО ЛЖ (ОШ 1,04; ДИ95% 1,0–1,08; $p=0,008$) и максимальное изменение Entropy в ходе стресс-теста (ОШ 1,35; ДИ95% 1,07–1,7; $p=0,009$) являются независимыми предикторами осложненного течения раннего послеоперационного периода у пациентов с ИКМП. Кроме того, показатели РТВГ имели наибольшее значение AUC по сравнению с другими показателями

(Δ Entropy максимальная – 0,740; КСО ЛЖ – 0,690; вмешательство на митральном клапане – 0,633). Наши находки частично соотносятся с предсуществующими исследованиями, свидетельствующими о прямой корреляции продолжительности ИК с осложнениями раннего послеоперационного периода [157, 190]. Размеры полостей также являлись предикторами неблагоприятного течения послеоперационного периода: фактически они косвенно свидетельствуют о степени ремоделирования ЛЖ. Показатели Entropy изучены в меньшей степени: имеются данные об обратной корреляции их с уровнем экспрессии SERCA2A (мРНК) ($r=-0,61$), который отвечает за сократительную способность кардиомиоцитов. Известно, что высокий базальный уровень Entropy повышает риск развития неблагоприятных СС событий [106]. В нашем исследовании было показано, что увеличение Entropy в ходе стресс-теста является предиктором неблагоприятного исхода хирургического лечения ИКМП.

В среднесрочном периоде (476 ± 36 дней) 30 пациентов прошло обследование на предмет выявления признаков повторного ремоделирования ЛЖ, критерием которого считали увеличение КСО ЛЖ по сравнению с исследованием в раннем послеоперационном периоде либо снижение его не более чем на 10%. В итоге группа повторного ремоделирования составила 19 человек, группа обратного ремоделирования – 11 человек. В дооперационном периоде межгрупповые различия были выявлены в показателях количества инфарктов миокарда в анамнезе и количества коронарных артерий со стенозированием $>75\%$. Кроме того, в группе повторного ремоделирования значительно чаще выполнялось вмешательство на митральном клапане (37 и 18%, $p=0,02$), вследствие чего увеличивалось время (мин) искусственного кровообращения 163 (137; 192) и 166 (110; 124), $p=0,001$ и время (мин) пережатия аорты 115 (97; 132) и 84 (70; 105), $p=0,001$.

В среднесрочном периоде по данным РТВГ пациенты из группы обратного ремоделирования продемонстрировали выраженное уменьшение объемов ЛЖ по сравнению с дооперационными значениями, увеличение ФВ, а также МСИ

ЛЖ. В группе повторного ремоделирования различий между дооперационными показателями и показателями в отдаленном периоде выявлено не было. Механическая диссинхрония также не продемонстрировала достоверных различий внутри групп между дооперационными и послеоперационными значениями (хотя в положительной группе уменьшение ее было более выраженным). Кроме того, если показатели диссинхронии не различались между группами на дооперационном этапе (как и все прочие показатели), то в среднесрочном периоде положительная группа имела значительно меньшие значения PSD 34 (29; 54) и 58 (52; 63), $p=0,005$ (град.) и Entropy 61 (59; 64) и 72 (62; 80), $p < 0,001$ (%).

В условиях стресс-теста группы повторного и обратного ремоделирования продемонстрировали статистически значимые различия в динамике (Δ) ФВ ЛЖ(%) 2 (2; 8) и 11 (5; 12), $p=0,02$, МСИ ЛЖ, выраженной в % от исходных значений 32 (14; 51); 63 (34; 79), $p=0,009$, а также показателей диссинхронии ЛЖ: PSD (град.) 3(0; 7) и -2 (-9; 3), $p=0,004$; Entropy(%) 2 (-1; 6); 0 (-4; 2), $p=0,01$. Многофакторный анализ продемонстрировал, что независимыми предикторами повторного ремоделирования ЛЖ являются количество коронарных артерий со стенозированием $>75\%$ (ОШ 4,66; ДИ95% 1,35–16,1; $p=0,01$), Δ ФВЛЖ (ОШ 0,82; ДИ95% 0,71–0,96; $p=0,001$) и Δ PSD (ОШ 1,3; ДИ95% 1,09–1,54; $p=0,002$). ROC-анализ показал, что Δ PSD имеет наибольшую площадь под кривой ($AUC=0,727$) по сравнению с количеством коронарных артерий со стенозированием $>75\%$ ($AUC=0,691$) и Δ ФВЛЖ ($AUC=0,674$).

Наши находки можно интерпретировать следующим образом: при увеличении ФВЛЖ в ходе стресс-теста на 1% вероятность развития повторного ремоделирования снижается на 18%, тогда как стресс-индуцированный рост PSD на каждый градус увеличивает шанс развития повторного ремоделирования на 30%. Более того, стресс-индуцированные изменения PSD ЛЖ коррелировали с ФВЛЖ в среднесрочном периоде ($r=-0,9$; $p<0,001$), но не коррелировали с исходной ФВЛЖ. Таким образом, изменения МД ЛЖ, вызванные инотропной стимуляцией, так или иначе связаны с паттерном

ремоделирования ЛЖ. Возможно, рост диссинхронии свидетельствует о распространенном фиброзе и разрушении межклеточного матрикса, ввиду чего восстановление кровоснабжения миокарда у этих пациентов не в состоянии привести к регрессии ремоделирования и восстановлению насосной функции. Подтверждением этому служит и наличие статистически значимых взаимосвязей показателей диссинхронии с распространенностью рубцового поражения миокарда (по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда) в нашем исследовании (PSD $r=0,46$; HBW $r=0,35$; Entropy $r=0,38$).

Полученные нами результаты дополняют и расширяют существующие представления о возможностях использования радионуклидных методов в предоперационном обследовании и планировании тактики ведения пациентов с ИКМП. Сцинтиграфические способы оценки сократительного резерва, диссинхронии и миокардиального кровотока, основанные на использовании возможностей CZT гамма-камер, являются перспективными и обладают прогностической значимостью у данной группы пациентов.

Основным направлением развития представленной научной работы может быть проведение исследования подобного профиля на более репрезентативной выборке пациентов в условиях нескольких центров. Большой интерес представляет изучение взаимосвязи стресс-индуцированных изменений механической диссинхронии и миокардиального кровотока с такими конечными точками, как частота возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также злокачественных аритмий. Внедрение предлагаемых подходов в практику клинических исследований будет способствовать углубленному изучению состояния стресс-индуцированной динамики показателей сократительной функции и диссинхронии, а также миокардиального кровотока и резерва у пациентов с ИКМП, что, в перспективе, позволит оптимизировать тактику ведения данных пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Показатели сократительной функции сердца, полученные при выполнении нагрузочной радионуклидной равновесной томовентрикулографии с инотропным фармакологическим агентом на CZT гамма-камере, характеризуются высокой воспроизводимостью и низкой межоператорской вариабельностью; данный протокол может быть использован для изучения стресс-индуцированной динамики показателей сократимости и механической диссинхронии у пациентов с ишемической кардиомиопатией.
2. Сократительный резерв левого желудочка, определенный как динамика показателей радионуклидной равновесной томовентрикулографии в ответ на инотропный фармакологический агент, характеризуется вариабельностью (от сохраненного до резко сниженного), что подчеркивает различия в выраженности структурно-функциональных нарушений миокарда у пациентов с ишемической кардиомиопатией.
3. Пациенты с ИКМП, по сравнению с пациентами с многососудистым поражением коронарных артерий и сохраненной фракцией выброса левого желудочка, характеризуются более выраженным снижением миокардиального кровотока на фоне стресс-теста, тенденцией к более высокому кровотоку в состоянии покоя и парадоксальному резерву в бассейне кровоснабжения передней нисходящей артерии.
4. Наиболее информативными показателями нагрузочной радионуклидной равновесной томовентрикулографии в аспекте прогнозирования результатов кардиохирургического лечения ИКМП являются стресс-индуцированная динамика ширины фазовой гистограммы (PSD) и разнородность фазовой гистограммы (Entropy) левого желудочка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В диагностический алгоритм обследования пациентов с ИКМП, которым планируется выполнение кардиохирургического лечения, рекомендовано включать нагрузочную радионуклидную томовентрикулографию с допамином в качестве нагрузочного теста (*серия 5-минутных инфузий в дозах 5, 10 и 15 мкг/кг/мин*):

- а) При увеличении значений параметра Entropy на фоне стресс-теста на каждый процентный пункт риск развития сердечно-сосудистых осложнений в раннем послеоперационном периоде увеличивается на 35%.
- б) При увеличении показателей PSD на фоне стресс-теста на каждый градус в комбинации с приростом ФВЛЖ менее 5% возрастает риск повторного ремоделирования ЛЖ в среднесрочном послеоперационном периоде.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

^{18}F -ФДГ ^{18}F	– фтордезоксиглюкоза
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ	– $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрил
AUC	– Area Under Curve (площадь под ROC-кривой)
CZT	– Cadmium zinc telluride (кадмий-цинк-телуровый)
E/e'sr	– отношение раннего потока через митральный клапан к скорости глобальной систолической деформации
HBW	– Histogram Bandwidth (ширина фазовой гистограммы)
Me	– медиана
NYHA	– New York Heart Association
PSD	– Phase Standard Deviation (стандартное отклонение фазовой гистограммы)
ROC	– Receiver Operating Characteristic Analysis
SDS	– summed difference score (размер стресс-индуцированного дефекта перфузии)
Se	– sensitivity (чувствительность)
Sp	– specificity (специфичность)
SRS	– summed rest score (размер дефекта перафузии при исследовании на фоне функционального покоя)
SSS	– summed stress score (размер дефекта перфузии при исследовании на фоне стресс-теста)
ДИ	– доверительный интервал
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
ДОФЭКТ	– динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ЖМ	– жизнеспособный миокард
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИК	– искусственное кровообращение
ИКМП	– ишемическая кардиомиопатия
ИМ	– инфаркт миокарда

КДО	– конечно-диастолический объем
КСО	– конечно-систолический объем
КШ	– коронарное шунтирование
ЛЖ	– левый желудочек
МД	– механическая диссинхрония
МК	– митральный клапан
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НСС	– неблагоприятные сердечные события
ОА	– огибающая артерия
ОПЗ	– отрицательная предсказательная значимость
ОР	– отношение рисков
ОФЭКТ	– однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ОШ	– отношение шансов
ПКА	– правая коронарная артерия
ПНА	– передняя нисходящая артерия
ППЗ	– положительная предсказательная значимость
ПСМ	– перфузионная сцинтиграфия миокарда
ПЭТ	– позитронная эмиссионная томография
РВГ	– радионуклидная вентрикулография
РМК	– резерв миокардиального кровотока
РТВГ	– радионуклидная томовентрикулография
РФП	– радиофармпрепарат
ФВ	– фракция выброса
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	– электрокардиография
ЭКГ-ПСМ – ЭКГ	– синхронизированная перфузионная сцинтиграфия миокарда
ЭхоКГ	– эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Albakri A. Ischemic heart failure: a review of clinical status and meta-analysis of diagnosis and clinical management methods // Clinical and Medical Investigations. – 2018. – Vol. 3. – No. 4.
2. Abraham A., Nichol G., Williams K.A. et al. 18F-FDG PET imaging of myocardial viability in an experienced center with access to 18F-FDG and integration with clinical management teams: the Ottawa-FIVE substudy of the PARR 2 trial // J Nucl Med. – 2010. – Vol. 51 (4). – P. 567–74. DOI: 10.2967/jnumed.109.065938
3. Adachi I., Akagi H., Umeda T. et al. Gated blood pool SPECT improves reproducibility of right and left ventricular Fourier phase analysis in radionuclide angiography // Ann Nucl Med. – 2003. – Vol. 17. – P. 711–716. <https://doi.org/10.1007/BF02984981>
4. Aguadé-Bruix S., Romero-Farina G., Candell-Riera J. et al. Mechanical dyssynchrony according to validated cut-off values using gated SPECT myocardial perfusion imaging // J Nucl Cardiol. – 2018. – Jun. – Vol. 25 (3). – P. 999–1008. doi: 10.1007/s12350-016-0684-z. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27804074
5. Akinboboye O.O., Idris O., Cannon P.J., Bergmann S.R. Usefulness of positron emission tomography in defining myocardial viability in patients referred for cardiac transplantation // Am J Cardiol. – 1999. – Vol. 83 (8). – P. 1271–1274. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)00072-7
6. AlJaroudi W., Jaber W.A., Cerqueira M.D. Effect of tracer dose on left ventricular mechanical dyssynchrony indices by phase analysis of gated single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging // J Nucl Cardiol. – 2012. – Feb. – Vol. 19 (1). – P. 63–72. doi: 10.1007/s12350-011-9463-z. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22037814

7. AlJaroudi W. Mechanical dyssynchrony with phase analysis of gated SPECT: Nap time is over // *J Nucl Cardiol.* – 2018. – Dec. – Vol. 25 (6). – P. 2039–2043. doi: 10.1007/s12350-017-0951-7. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28589379.
8. AlJaroudi W., Alraies M.C., Hachamovitch R. et al. Association of left ventricular mechanical dyssynchrony with survival benefit from revascularization: a study of gated positron emission tomography in patients with ischemic LV dysfunction and narrow QRS // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2012. – Vol. 39 (10). – P. 1581-1591 DOI: 10.1007/s00259-012-2171-3
9. Allen M.R., Pellicka P.A., Villaraga H.R. et al. Harmonic imaging: echocardiographic enhanced contrast intensity and duration // *Int J Cardiac Imaging.* – 1999. – Vol. 3. – P. 215–220. <https://doi.org/10.1023/a:100.614.0102056>
10. Allman K.C., Shaw L.J., Hachamovitch R., Udelson J.E. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 39 (7). – P. 1151–1158. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)01726-6
11. Altehoefer C., vom Dahl J., Buell U. et al. Comparison of thallium-201 single-photon emission tomography after rest injection and fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease // *Eur J Nucl Med.* –1994. – Vol. 21 (1). – P. 37–45.
12. Amzulescu M.S., De Craene M., Langet H. et al. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2019. – Jun. 1. – Vol. 20 (6). – P. 605–619. doi: 10.1093/ehjci/jez041. PMID: 30903139; PMCID: PMC6529912
13. Anavekar N.S., Chareonthaitawee P., Narula J., Gersh B.J. Revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction: is the assessment of

- viability still viable? // J Am Coll Cardiol. – 2016. – Vol. 67 (24). – P. 2874–2887. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.571>.
14. Arnese M., Cornel J.H, Salustri A. et al. Prediction of improvement of regional left ventricular function after surgical revascularization. A comparison of low-dose dobutamine echocardiography with 201Tl single-photon emission computed tomography // Circulation. – 1995. – Vol. 91 (11). – P. 2748–2752. DOI: 10.1161/01.cir.91.11.2748
 15. Assomull R.G., Prasad S.K., Lyne J. et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 48 (10). – P. 1977–1985. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.049>
 16. Bahit M.C., Kochar A., Granger C.B. Post-Myocardial Infarction Heart Failure // JACC Heart Fail. – 2018. – Mar. – Vol. 6 (3). – P. 179–186. doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.015. PMID: 29496021
 17. Bahl V.K., Chandra S., Malhotra A., Wasir H.S. Comparison of dobutamine infusion and exercise during radionuclide ventriculography in the risk stratification after acute myocardial infarction // International Journal of Cardiology. – 1994. – Vol. 44 (3). – P. 235–241. DOI:10.1016/0167-5273(94)90287-9
 18. Bailly M., Le Rouzic G., Metrard G. Gated tomographic radionuclide angiography using CZT gamma camera in patients receiving cardiotoxic chemotherapy // Clinical Nuclear Medicine. – 2019. – June. – Vol. 44. – Issue 6. – P. 472–474. doi: 10.1097/RLU.0000000000002569
 19. Bansal M., Kossaify A., Bassil E., Kossaify M. Stress echocardiography: concept and criteria / Jeffriess L., Leano R., Mundy J., Marwick T.H. Assessment of myocardial viability at dobutamine echocardiography by deformation analysis using tissue velocity and speckle tracking // JACC Cardiovasc Imaging. – 2010. – Vol. 3. – P. 121–131.
 20. Bartlett M.L., Srinivasan G., Barker W.C. et al. Left ventricular ejection fraction: comparison of results from planar and SPECT gated blood-pool studies // J Nucl Med. – 1996. – Vol. 37. – P. 1795–1799.

21. Baumgartner H., Porenta G., Lau Y.K. et al. Assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography, positron emission tomography and thallium-201 SPECT // J Am Coll Cardiol. – 1998. – Vol. 32 (6). – P. 1701-1708. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00436-7
22. Bax J.J., Poldermans D., Elhendy A., Boersma E., Rahimtoola S.H. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium // Curr Probl Cardiol. – 2001. – Vol. 26 (2). – P. 147. DOI: 10.1067/mcd.2001.109973
23. Bax J.J., Delgado V. Myocardial viability as integral part of the diagnostic and therapeutic approach to ischemic heart failure // J Nucl Cardiol. – 2015. – Vol. 22 (2). – P. 229–245. DOI: 10.1007/s12350-015-0096-5
24. Beanlands R.S., Nichol G., Huszti E. et al. F-18-fluorodeoxyglucosepositron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspectedcoronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2) // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 50 (20). – P. 2002–2012. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.006
25. Beanlands R.S., de Kemp R., Scheffel A. et al. Can nitrogen-13 ammonia kinetic modeling define myocardial viability independent of fluorine-18 fluorodeoxyglucose? // J Am Coll Cardiol. – 1997. – Vol. 29. – P. 537–543.
26. Ben-Haim S., Murthy V.L., Breault C. et al. Quantification of myocardial perfusion reserve using dynamic SPECT imaging in humans: a feasibility study // Journal of Nuclear Medicine. – 2013. – Vol. 54 (6). – P. 873–879. doi:10.2967/jnumed.112.109652
27. Benz D.C. et.al. No differences in rest myocardial blood flow in stunned and hibernating myocardium: insights into the pathophysiology of ischemic cardiomyopathy // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2019. – Oct. – Vol. 46 (11). – P. 2322–2328. doi: 10.1007/s00259-019-04440-2
28. Benz D.C., Ferro P., Safa N. et al. Role of quantitative myocardial blood flow and ¹³N-ammonia washout for viability assessment in ischemic

- cardiomyopathy // J Nucl Cardiol. – 2021. – Feb. – Vol. 28 (1). – P. 263–273. doi: 10.1007/s12350-019-01684-1. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30895563.
29. Bleeker G.B., Schalij M.J., Molhoek S.G. et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2004. – Vol. 15. – P. 544–549.
 30. Bock A., Estep J.D. Myocardial viability: heart failure perspective // Curr Opin Cardiol. – 2019. – Sep. – Vol. 34 (5). – P. 459–465. doi: 10.1097/HCO.0000000000000651. PMID: 31233411
 31. Bolognese L., Neskovic A.N., Parodi G. et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty // Circulation. – 2002. – Vol. 106 (18). – P. 2351–2357. DOI: 10.1161/01. CIR.0000036014.90197.FA.
 32. Bonow R.O., Maurer G., Lee K.L. et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364 (17). – P. 1617–1625. DOI: 10.1056/NEJMoa1100358
 33. Boogers M.J., Chen J., Veltman C.E. et al. Left ventricular diastolic dyssynchrony assessed with phase analysis of gated myocardial perfusion SPECT: A comparison with tissue Doppler imaging // Eur J Nucl Med Mollmaging. – 2011. – Vol. 38. – P. 2031–2039.
 34. Braunwald E., Kloner R.A. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction // Circulation. – 1982. – Vol. 66 (6). – P. 1146–1149. DOI: 10.1161/01.cir.66.6.1146
 35. Buckberg G.D., Athanasuleas C.L. Decision making in ischemic cardiomyopathy: is the Cleveland clinic model valid? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2010. – Vol. 140 (5). – P. 1203–1205. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.04.042
 36. Burch G.E., Tsui C.Y., Harb J.M. Ischemic cardiomyopathy // Am Heart J. – 1972. – Vol. 83. – P. 340–350. DOI: 10.1016/0002-8703(72)90435-8
 37. Burt R.W., Perkins O.W., Oppenheim B.E. et al. Direct comparison of fluorine-18-FDG SPECT, fluorine-18-FDG PET and rest thallium –201

- SPECT for detection of myocardial viability // J Nucl Med. – 1995. – Vol. 36 (2). – P. 176–179.
38. Camici P.G., Prasad S.K., Rimoldi O.E. Stunning, hibernation and assessment of myocardial viability // Circulation. – 2008. – Vol. 117 (1). – P. 103–114. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.702993.
 39. Camici P.G., Olivotto I., Rimoldi O.E. The coronary circulation and blood flow in left ventricular hypertrophy // J Mol Cell Cardiol. – 2012. – Vol. 52. – P. 857–864.
 40. Chan Y.H., Lee H.F., Wu L.S. et al. Ratio of transmitral early filling velocity to early diastolic strain rate predicts outcomes in patients with systolic heart failure // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2017. – Jan. – Vol. 18 (1). – P. 79–85. doi: 10.1093/ehjci/jew015. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26896414.
 41. Chareonthaitawee P., Gersh B.J., Panza J.A. Is viability imaging still relevant in 2012? // JACC Cardiovasc Imaging. – 2012. – Vol. 5 (5). – P. 550–558. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.10.010.
 42. Chattopadhyay S., Alamgir M.F., Nikitin N.P. et al. The effect of pharmacological stress on intraventricular dyssynchrony in left ventricular systolic dysfunction // Eur J Heart Fail. – 2008. – Vol. 10. – P. 412–420.
 43. Chen C.C., Shen T.Y., Chang M.C. et al. Stress-induced myocardial ischemia is associated with early post-stress left ventricular mechanical dyssynchrony as assessed by phase analysis of 201Tl gated SPECT myocardial perfusion imaging // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2012. – Vol. 39 (12). – P. 1904–1909. DOI: 10.1007/s00259-012-2208-7
 44. Chen J., Bax J.J., Henneman M.M., Boogers M.J., Garcia E.V. Is nuclear imaging a viable alternative technique to assess dyssynchrony? // Europace. – 2008. – Vol. 10 (3). – P. 101–105. DOI: 10.1093/europace/eun221
 45. Chen Y., Xue X., Gu Y., Xu H., Zhang X. Equilibrium radionuclide angiography compared with tissue doppler imaging for detection of right ventricular dyssynchrony and prediction of acute response to cardiac

- resynchronization therapy // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99 (9). – P. 19296. doi:10.1097/MD.00000000000019296
46. Chen Y.C., Ko C.L., Yen R.F. et al. Comparison of biventricular ejection fractions using cadmium-zinc-telluride SPECT and planar equilibrium radionuclide angiography // *J Nucl Cardiol.* – 2016. – Vol. 23 (3). – P. 348–361. doi:10.1007/s12350-015-0367-1
 47. Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P.M. et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry // *Eur J Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19. – P. 1574–1585.
 48. Cho G.Y., Kim H.K., Kim Y.J. et al. Electrical and mechanical dyssynchrony for prediction of cardiac events in patients with systolic heart failure // *Heart.* – 2010. – Vol. 96. – P. 1029–1032.
 49. Chua T., Yin L., Thiang T., Choo T. et al. Accuracy of the automated assessment of left ventricular function with gated perfusion SPECT in the presence of perfusion defects and left ventricular dysfunction: Correlation with equilibrium radionuclide ventriculography and echocardiography // *Journal of Nuclear Cardiology.* – Vol. 7 (4). – P. 301–311. doi:10.1067/mnc.2000.105279
 50. Chung E.S., Leon A.R., Tavazzi L. et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial // *Circulation.* – 2008. – May. – Vol. 20. – № 117 (20). – P. 2608–2616. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120. Epub 2008 May 5. PMID: 18458170.
 51. Cloninger K.G., DePuey E.G., Garcia E.V. Incomplete redistribution in delayed Thallium-201 single photon emission computed tomography (SPECT) images: overestimation of myocardial scarring // *J Am Coll Card.* – 1988. – Vol. 12 (4). – P. 955–963.
 52. Corbett J.R., Akinboboye O.O., Bacharach S.L. et al. Equilibrium radionuclide angiocardiology // *J Nucl Cardiol.* – 2006. – Vol. 13 (6). – P. 56–79. doi:10.1016/j.nuclcard.2006.08.007

53. Cortigiani L. et al. Prognostic value of cardiac power output to left ventricular mass in patients with left ventricular dysfunction and dobutamine stress echo negative by wall motion criteria // *European Heart Journal –Cardiovascular Imaging*. – 2017. – Vol. 18.2. – P. 153–158. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew073>
54. Crone C. The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the ‘indicator diffusion’ method // *Acta Physiol Scand*. – 1963. – Vol. 58. – P. 292–305. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1963.tb02652.x>
55. Cwajg J.M., Cwajg E., Nagueh S.F. et al. End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation // *JACC*. – 2000. – Vol. 35. – P. 1152–1161.
56. Czaja M.Z., Wygoda Z., Duszańska A. et al. Myocardial perfusion scintigraphy – interpretation of gated imaging. Part 2 // *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. – 2018. – Mar. – Vol. 15 (1). – P. 49–56. doi: 10.5114/kitp.2018.74676. Epub 2018 Mar 28
57. D’Andrea A., Mele D., Nistri S. et al. The prognostic impact of dynamic ventricular dyssynchrony in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and narrow QRS // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2013. – Vol. 14. – P. 183–189.
58. D’Egidio G., Nichol G., Williams K.A. et al. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: A substudy of the PARR-2 trial // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2009. – Vol. 2 (9). – P. 1060–1068. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.02.017
59. De Boeck B.W., Meine M., Leenders G.E. et al. Practical and conceptual limitations of tissue Doppler imaging to predict reverse remodelling in cardiac resynchronisation therapy // *Eur J Heart Fail*. – 2008. – Mar. – Vol. 10 (3). – P. 281–290. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.02.003. Epub 2008 Feb 29. PMID: 18313357.
60. De Bondt P., Claessens T., Rys B. et al. Accuracy of 4 different algorithms for the analysis of tomographic radionuclide ventriculography using a physical,

- dynamic 4-chamber cardiac phantom // J Nucl Med. – 2005. – Jan. – Vol. 46 (1). – P. 165–171. PMID: 15632048.
61. Di Carli M.F., Asgarzadie F., Schelbert H.R. et al. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 3436–3444.
 62. Dilsizian V., Perrone-Filardi P., Arrighi J.A. et al. Concordance and discordance between stress-redistribution-reinjection and rest-redistribution thallium imaging for assessing viable myocardium. Comparison with metabolic activity by positron emission tomography // Circulation. – 1993. – Vol. 88 (3). – P. 941–952. DOI: 10.1161/01.cir.88.3.941
 63. Dilsizian V., Rocco T.P., Freedman N.M.T., Leon M.B., Bonow R.O. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging // N Engl J Med. – 1990. – Vol. 323 (3). – P. 141–146.
 64. Dispersyn G.D., Borgers M., Flameng W. Apoptosis in chronic hibernating myocardium: sleeping to death? // CardiovascRes. – 2000. – Vol. 45. – P. 696–703. DOI: 10.1016/s0008-6363(99)00277-1
 65. Dorbala S., Ananthasubramaniam K., Armstrong I.S. et al. Single photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging guidelines: instrumentation, acquisition, processing, and interpretation // J Nucl Cardiol. – 2018. – Vol. 25 (5). – P. 1784–1846. doi: 10.1007/s12350-018-1283-y
 66. Duvall W.L., Guma-Demers K.A., George T., Henzlova M.J. Radiation reduction and faster acquisition times with SPECT gated blood pool scans using a high-efficiency cardiac SPECT camera // J Nucl Cardiol. – 2016. – Vol. 23. – P. 1128–1138.
 67. Eitzman D., Al-Aouar Z., Kanter H.L. et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography // J Am Coll Cardiol. – 1992. – Vol. 20. – P. 559–565.

68. El Aidi H., Adams A., Moons K.G. et al. Cardiac magnetic resonance imaging findings and the risk of cardiovascular events in patients with recent myocardial infarction or suspected or known coronary artery disease: a systematic review of prognostic studies // *JAmColl Cardiol.* – 2014. – Vol. 63 (11). – P. 1031–1045. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.048>
69. Engelfriet P., Hoogenveen R., Boshuizen H., van Baal P. To die with or from heart failure: a difference that counts: is heart failure underrepresented in national mortality statistics? // *Eur J Heart Fail.* – 2011. – Apr. – Vol. 13 (4). – P. 377–383. doi: 10.1093/eurjhf/hfq223
70. Erlebacher J.A. et al. Late effects of acute infarct dilation on heart size: a two dimensional echocardiographic study // *Am. J. Cardiol.* – 1982. – Vol. 49. – P. 1120–1126.
71. Felker G.M., Shaw L.K., O'Connor C.M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinic Bahit research // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 39 (2). – P. 210–218.
72. Ferro A., Petretta M., Acampa W. et al. Post-stress left ventricular ejection fraction drop in patients with diabetes: a gated myocardial perfusion imaging study // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2013. – Nov. – Vol. 14. – P. 13–99. doi: 10.1186/1471-2261-13-99. PMID: 24225073; PMCID: PMC3830540
73. Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D. et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* – 2014. – Dec 9. – Vol. 130 (24). – P. 2215–2245. doi: 10.1161/CIR.0000000000000105. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25085962
74. Frangogiannis N.G. The pathological basis of myocardial hibernation // *HistolHistopathol.* – 2003. – Vol. 18 (2). – P. 647–655. DOI: 10.14670/HH-18.647

75. Freeman M.L., Palac R., Mason J. et al. A comparison of dobutamine infusion and supine bicycle exercise for radionuclide cardiac stress testing // Clin Nucl Med. – 1984. – May. – Vol. 9 (5). – P. 251–255. doi: 10.1097/00003072-198405000-00001. PMID: 6086202
76. Gerber B.L., Rousseau M.F., Ahn S.A. et al. Prognostic value of myocardial viability by delayed-enhanced magnetic resonance in patients with coronary artery disease and low ejection fraction: impact of revascularization therapy // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 59. – P. 825–835.
77. Ghannam M., Mikhova K., Yun H.J. et al. Relationship of non-invasive quantification of myocardial blood flow to arrhythmic events in patients with implantable cardiac defibrillators // Journal of Nuclear Cardiology. – 2017. doi:10.1007/s12350-017-0975-z
78. Gjesdal O., Hopp E., Vartdal T. et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease // Clin Sci (Lond). – 2007. – Sep. – Vol. 113 (6). – P. 287–296. doi: 10.1042/CS20070066. PMID: 17501720
79. Goldberg A.S., Alraies M.C., Cerqueira M.D., Jaber W.A., Aljaroudi W.A. Prognostic value of left ventricular mechanical dyssynchrony by phase analysis in patients with non-ischemic cardiomyopathy with ejection fraction 35–50% and QRS < 150 ms // J Nucl Cardiol. – 2014. – Feb. – Vol. 21 (1). – P. 57–66. doi: 10.1007/s12350-013-9787-y. Epub 2013 Oct 4. PMID: 24092272
80. Groch M.W., DePuey E.G., Belzberg A.C. et al. Planar imaging versus gated blood-pool SPECT for the assessment of ventricular performance: a multicenter study // J Nucl Med. – 2001. – Vol. 42. – P. 1773–1779.
81. Gulati A., Japp A.G., Raza S. et al. Absence of myocardial fibrosis predicts favorable long-term survival in new-onset heart failure // Circ Cardiovasc Imaging. – 2018. – Vol. 11(9). – P. 007722 <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.007722>

82. Gulati V., Ching G., Heller G.V. The role of radionuclide imaging in heart failure // J Nucl Cardiol. – 2013. – Vol. 20 (6). – P. 1173–1183. DOI: 10.1007/s12350-013-9776-1
83. Haas F., Jennen L., Heinzmann U. et al. Ischemically compromised myocardium displays different time-courses of functional recovery: correlation with morphological alterations? // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2001. – Vol. 20 (2). – P. 290–298. DOI: 10.1016/S1010-7940(01)00781-3
84. Hambye A.S., Dobbeleir A.A., Vervaet A.M. et al. BMIPP imaging to improve the value of sestamibi scintigraphy for predicting functional outcome in severe chronic ischemic left ventricular dysfunction // J Nucl Med. – 1999. – Vol. 40 (9). – P. 1468–1466.
85. Hansen N., Haarmark C., Zerahn B. Ventricular peak emptying and filling rates measured by gated tomographic radionuclide angiography using a cadmium–zinc–telluride SPECT camera in chemotherapy-naïve cancer patients // J. Nucl. Cardiol. – 2020. – Vol. 27. – P. 1193–1201. DOI: 10.1007/s12350-019-01756-2
86. Henneman M.M., Chen J., Dibbets-Schneider P. et al. Can LV dyssynchrony as assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT predict response to CRT // J Nucl Med. – 2007. – Vol. 48 (7). – P. 1104–1111. DOI: 10.2967/jnumed.107.039925
87. Henzlova M.J., Duvall W.L., Einstein A.J., Travin M.I., Verberne H.J. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers // J Nucl Cardiol. – 2016. – Jun. – Vol. 23 (3). – P. 606–639. doi: 10.1007/s12350-015-0387-x. Erratum in: J Nucl Cardiol. 2016 Jun;23(3):640-2. PMID: 2691467
88. Hernandez-Pampaloni M., Peral V., Carreras J.L., Sanchez-Harguindey L., Vilacosta I. Biphasic response to dobutamine predicts improvement of left ventricular dysfunction after revascularization: correlation with positron emission and rest-redistribution 201Tl topographies // Int J

- Cardiovasc Imaging. – 2003. – Vol. 19 (6). – P. 519–528 DOI:10.1023/B:CAIM.0000004302.68305.80
89. Herzog B.A., Husmann L., Valenta I. et al. Long-term prognostic value of 13 N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. 150–156.
 90. Heusch G. Hibernating myocardium // Physiol. Rev. – 1998. – Vol. 78 (4). – P. 1055–1085. DOI: 10.1006/jmcc.1996.0229
 91. Hochman J.S., Bulkley B.H. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study // Circulation. – 1982. – Vol. 65. – P. 1446–1450.
 92. Hoffmann R., Altiok E., Nowak B. et al. Strain rate measurement by doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability inpatients with depressed left ventricular function // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Feb 6. – Vol. 39 (3). – P. 443–449. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01763-6. PMID: 11823082.
 93. Hsu B., Hu L.H., Yang B.H. et al. SPECT myocardial blood flow quantitation toward clinical use: a comparative study with (13)N-Ammonia PET myocardial blood flow quantitation // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2017. – Vol. 44. – P. 117–128. doi:10.1007/s00259-016-3491-5.
 94. Hyafil F., Gimelli A., Slart R.H.J.A. et al. EANM procedural guidelines for myocardial perfusion scintigraphy using cardiac-centered gamma cameras // Eur J Hybrid Imaging. – 2019. – Vol. 3 (1). – P. 11. doi:10.1186/s41824-019-0058-2.
 95. Iida H., Eberl S., Kim K. et al. Absolute quantitation of myocardial blood flow with 201Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2008. – Vol. 35. – P. 896–905.
 96. Imbert L., Poussier S., Franken P.R. et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images // J. Nucl. Med. – 2012. – Vol. 53. – P. 1897–1903. doi:10.2967/jnumed.112.107417

97. Inaba Y., Chen J.A., Bergmann S.R. Quantity of viable myocardium required to improve survival with revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy: A meta-analysis // *J Nucl Cardiol.* – 2010. – Vol. 17 (4). – P. 646–654. DOI: 10.1007/s12350-010-9226-2
98. Ingwall J.S. ATP and the heart. – Boston, MA, Kluwer, 2001. – P. 52. DOI: 10.1007/978-1-4615-1093-2_1
99. Iskandrian A.E., van der Wall E. Myocardial viability. – Kluwer Academic Publishers, 2002. – 206 p.
100. Jamiel A., Ebid M., Ahmed A.M., Ahmed D., Al-Mallah M.H. The role of myocardial viability in contemporary cardiac practice // *Heart Fail Rev.* –2017. – Vol. 22 (4). – P. 401–413. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9626-3>
101. Jensen M.M., Schmidt U., Huang C., Zerahn B. Gated tomographic radionuclide angiography using cadmium-zinc-telluride detector gamma camera; comparison to traditional gamma cameras // *J Nucl Cardiol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 384–396.
102. Jha S., Flamm S.D., Kwon D.H. Revascularization in Heart Failure in the Post-STICH Era // *Curr Heart Fail Rep.* – 2013. – Vol. 10 (4). – P. 365–372. DOI: 10.1007/s11897-013-0168-2
103. Jiang Z., Tang H., Shi J. et al. Myocardial stunning-induced left ventricular dyssynchrony on gated single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging // *Nucl Med Commun.* – 2018. – Aug. – Vol. 39 (8). – P. 725–731. doi: 10.1097/MNM.0000000000000870. PMID: 29794947
104. Johnson N.P., Gould K.L., Di Carli M.F., Taqueti V.R. Invasive FFR and noninvasive CFR in the evaluation of ischemia: What is the future? // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 67. – P. 2772–2788.
105. Jones R.H., Velazquez E.J., Michler R.E. et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360 (17). – P. 1705–1717. DOI: 10.1056/NEJMoa0900559
106. Kano N., Okumura T., Isobe S. et al. Left ventricular phase entropy: Novel prognostic predictor in patients with dilated cardiomyopathy and narrow QRS

- // Journal of Nuclear Cardiology. – 2018. – Vol. 25 (5). – P. 1677–1687. doi:10.1007/s12350-017-0807-1
107. Kapur A., Latus K.A., Davies G. et al. A comparison of three radionuclide myocardial perfusion tracers in clinical practice: the ROBUST study // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2002. – Vol. 29 (12). – P. 1608–1616. DOI: 10.1007/s00259-002-0998-8
 108. Kasama S., Toyama T., Hoshizaki H. et al. Dobutamine gated blood pool scintigraphy predicts the improvement of cardiac sympathetic nerve activity, cardiac function, and symptoms after treatment in patients with dilated cardiomyopathy // Chest. – 2002. – Vol. 122 (2). – P. 542–548. doi:10.1378/chest.122.2.542
 109. Kelle S., Roes S.D., Klein C. et al. Prognostic value of myocardial infarct size and contractile reserve using magnetic resonance imaging // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 54 (19). – P. 1770–1777. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.027>.
 110. Khalaf S., Chamsi-Pasha M., Al-Mallah M.H. Assessment of myocardial viability by PET // Curr Opin Cardiol. – 2019. – Sep. – Vol. 34 (5). – P. 466–472. doi: 10.1097/HCO.0000000000000652. PMID: 31393420
 111. Kim G.H., Uriel N., Burkhoff D. Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure // Nat Rev Cardiol. – 2018. – Feb. – Vol. 15 (2). – P. 83–96. doi: 10.1038/nrcardio.2017.139. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28933783
 112. Kim R.J., Wu E., Rafael A. et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction // N Engl J Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1445–1453.
 113. Kita A., Onoguchi M., Shibutani T. et al. Influence of myocardial count on phase dyssynchrony analysis of gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography // Nucl Med Commun. – 2019. – Feb. – Vol. 40 (2). – P. 124–130. doi: 10.1097/MNM.0000000000000949. PMID: 30461698

114. Klein C., Nekolla S.G., Bengel F.M. et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105 (2). – P. 162–167.
115. Kloner R.A. Stunned and hibernating myocardium: where are we nearly 4 decades later? // *J Am Heart Assoc*. – 2020. – Feb. 4. – Vol. 9 (3). – P. 015502. doi: 10.1161/JAHA.119.015502. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32013699; PMCID: PMC7033879
116. Kloosterman M., Damman K., Van Veldhuisen D.J., Rienstra M., Maass A.H. The importance of myocardial contractile reserve in predicting response to cardiac resynchronization therapy // *Eur J Heart Fail*. – 2017 Jul. – Vol. 19 (7). – P. 862–869. doi: 10.1002/ehf.768. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28233406
117. Koç Z.P., Balcı T.A., Dağlı N. Twenty four hour imaging delay improves viability detection by Tl-201 myocardial perfusion scintigraphy // *Rev Bras Cir Cardiovasc*. – 2013. – Vol. 28 (4). – P. 498–503. DOI: 10.5935/1678-9741.20130081
118. Koo T.K., Li M.Y. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research // *Journal of Chiropractic Medicine*. – 2016 June. – Vol. 15 (2). – P. 155–163. doi:10.1016/j.jcm.2016.02.012
119. Kortelainen M.J., Koivumäki T.M., Vauhkonen M.J., Hakulinen M.A. Dependence of left ventricular functional parameters on image acquisition time in cardiac-gated myocardial perfusion SPECT // *J Nucl Cardiol*. – 2015 Aug. – Vol. 22 (4). – P. 643–651. doi: 10.1007/s12350-015-0178-4. Epub 2015 Jun 6. PMID: 26048265
120. Kotecha D., Flather M.D., Altman D.G. et al. Beta-blockers in heart failure collaborative group. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure // *J Am Coll Cardiol*. – 2017. – Vol. 69. – P. 2885–2896.
121. Kühl H.P., Beek A.M., van derWeerdt A.P. et al. Myocardial viability in chronic ischemic heart disease: comparison of contrast-enhanced magnetic resonance

- imaging with 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography // J Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol. 41 (8). – P. 1341–1348.
122. Kurita T., Onishi K., Dohi K. et al. Impact of heart rate on mechanical dyssynchrony and left ventricular contractility in patients with heart failure and normal QRS duration // Eur J Heart Fail. – 2007. – Vol. 9. – P. 637–643.
 123. Kwon D.H., Obuchowski N.A., Marwick T.H. et al. Jeopardized myocardium defined by late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging predicts survival in patients with ischemic cardiomyopathy: impact of revascularization // J Am Heart Assoc. – 2018. – 7:e009394.
 124. Lafitte S., Bordachar P., Lafitte M. et al. Dynamic ventricular dyssynchrony: An exercise-echocardiography study // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 2253–2259.
 125. Lancellotti P., Pellikka P.A., Werner Budts W. et al. The clinical use of stress echocardiography in nonischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2016. – Vol. 17. – P. 1191–1229. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew190>
 126. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Av I.V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J Am Soc Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 1–39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
 127. Lassen M.C.H., Sengeløv M., Qasim A. et al. Ratio of transmitral early filling velocity to early diastolic strain rate predicts all-cause mortality in heart failure with reduced ejection fraction // J Card Fail. – 2019. – Nov. – Vol. 25 (11). – P. 877–885. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.07.007. Epub 2019 Jul 20. PMID: 31336135
 128. Laurent G.L., Sparrow M.P., Bates P.C., Millward D.J. Turnover of muscle protein in the fowl. Collagen content and turnover in cardiac and skeletal

- muscles of the adult fowl and the changes during stretch-induced growth // *Biochem. J.* – 1978. – Vol. 176 (2). – P. 419–427. DOI: 10.1042/ bj1760419
129. Lee A.P., Song J.K., Yip G.W. et al. Importance of dynamic dyssynchrony in the occurrence of hypertensive heart failure with normal ejection fraction // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2642–2649.
 130. Lee J.M., Kim C.H., Koo B.K. et al. Integrated myocardial perfusion imaging diagnostics improve detection of functionally significant coronary artery stenosis by 13 N-ammonia positron emission tomography // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2016. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.004768>
 131. Legallois D., Marie P.Y., Franken P.R. et al. Comparison of the dyssynchrony parameters recorded with gated SPECT in ischemic cardiomyopathy according to their repeatability at rest and to their ability to detect a synchrony reserve under dobutamine infusion // *J Nucl Cardiol.* – 2020. – Dec. – Vol. 27 (6). – P. 2247–2257. doi: 10.1007/s12350-018-01546-2. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30515748
 132. Leoncini M., Sciagrà R., Bellandi F. et al. Low-dose dobutamine nitrate-enhanced technetium 99m sestamibi gated SPECT versus low-dose dobutamine echocardiography for detecting reversible dysfunction in ischemic cardiomyopathy // *J Nucl Cardiol.* – 2002. – Vol. 9 (4). – P. 402–406. DOI:10.1067/mnc.2002.123856
 133. Leppo J.A., Meerdink D.A. Comparison of the myocardial uptake of a technetium-labeled isonitrile analogue and thallium // *Circ Res.* – 1989. – Vol. 65 (3). – P. 632–639. DOI: 10.1161/01.res.65.3.632
 134. Liga R., Gimelli A. Evaluation of dyssynchrony with nuclear cardiac imaging: New evidence for an old parameter // *J Nucl Cardiol.* – 2021. – Jan 20. doi: 10.1007/s12350-020-02521-6. Epub ahead of print. PMID: 33474699
 135. Lim S.P., Mc Ardle B.A., Beanlands R.S., Hessien R.C. Myocardial viability: It is still alive // *Semin Nucl Med.* – 2014. – Vol. 44 (5). – P. 358–374. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2014.07.003

136. Links J.M., Douglass K.H., Wagner H.N. Jr. Patterns of ventricular emptying by Fourier analysis of gated blood-pool studies // J Nucl Med. – 1980. – Vol. 21. – P. 978–982.
137. Liu D., Borlotti A., Vilianni D. et al. CMR native T1 mapping allows differentiation of reversible versus irreversible myocardial damage in ST-segment elevation myocardial infarction: an OxAMI Study (Oxford Acute Myocardial Infarction) // Circ Cardiovasc Imaging. – 2017. – Vol. 10 (8). – P. e005986. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005986>
138. Liu Y., Jiang Y., Yang X. et al. Limited prognostic value of myocardial viability assessment in patients with coronary artery diseases and severe left ventricular dysfunction // J Thorac Dis. – 2018. – Vol. 10. – P. 2249–2255.
139. Löffler A.I., Kramer C.M. Myocardial viability testing to guide coronary revascularization // Interventional Cardiology Clinics. – 2018. – Vol. 7 (3). – P. 355–365. DOI: 10.1016/j.iccl.2018.03.005
140. Mabuchi M., Kubo N., Morita K. et al. Prediction of functional recovery after coronary bypass surgery using quantitative gated myocardial perfusion SPECT // Nucl Med Commun. – 2003. – Vol. 24 (6). – P. 625–631. DOI: 10.1097/01.mnm.0000075190.18521.0f
141. MacIntyre K. et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66,547 patients hospitalized between 1986 and 1995 // Circulation. – 2000. – Sep 5. – Vol. 102 (10). – P. 1126–1131. PMID: 10973841
142. Magata Y., Yonekura Y., Nohara R., Kambara H., Kawai C., Hirata C. Metabolic activity in the areas of new fill-in after thallium-201 reinjection: comparison with positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose // J Nucl Med. – 1991. – Vol. 32 (4). – P. 673–678.
143. Majmudar M.D. et al. Quantification of coronary flow reserve in patients with ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy and its association with clinical outcomes // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 16. – № 8. – P. 900–909.

144. Malhotra S., Iskandrian A.E. Spotlight on left ventricular dyssynchrony: Part 1 – Performance, variability, and mechanisms // J Nucl Cardiol. – 2020. – Dec. – Vol. 27 (6). – P. 1903–1904. doi: 10.1007/s12350-020-02406-8.
145. Malhotra S., Iskandrian A.E. Spotlight on left ventricular dyssynchrony: Part 2 – Prognostic value // J Nucl Cardiol. – 2021. – Jan 8. doi: 10.1007/s12350-020-02512-7.
146. Manrique A., Faraggi M., Vera P. et al. 201 Tl and 99mTc MIBI gated SPECT in patients with large perfusion defects and left ventricular dysfunction: comparison with equilibrium radionuclide angiography // J Nucl Med. – 1999. – Vol. 40 (5). – P. 805–809.
147. Marmor A., Schneeweiss A. Prognostic value of noninvasively obtained left ventricular contractile reserve in patients with severe heart failure // J Am Coll Cardiol. – 1997. – Vol. 29. – P. 422–428. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(96\)00493-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(96)00493-7)
148. Mattsson S., Johansson L., Leide Svegborn S. et al. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: a compendium of current information related to frequently used substances // ICRP Publication 128. – ICRP, 2015. – Ann. ICRP 44 (2S).
149. Maublant J.C., Gachon P., Moins N. Hexakis (2-methoxy isobutylisonitrile) technetium-99m and thallium-201 chloride: uptake and release in cultured myocardial cells // J Nucl Med. – 1988. – Vol. 29 (1). – P. 48–54. DOI: 10.1007/s00259-007-0549-4
150. Maublant J.C., Moins N., Gachon P., Renoux M., Zhang Z., Veyre A. Uptake of technetium-99mteboroxime in cultured myocardial cells: comparison with thallium201 and technetium-99m-sestamibi // J Nucl Med. – 1993. – Vol. 34 (2). – P. 255–259.
151. Mc Ardle B., Shukla T., Nichol G. et al. Long-term follow-up of outcomes with F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction secondary to

- coronary disease // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2016. – Vol. 9 (9). – P. e004331. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004331
152. Menicanti L., Castelvechio S., Ranucci M. et al. Surgical therapy for ischemic heart failure: single-center experience with surgical anterior ventricular restoration // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 134 (2). – P. 433–441. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.12.027
 153. Miyagawa M., Nishiyama Y., Uetani T. et al. Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score // *Int J Cardiol.* – 2017. – Oct 1. – Vol. 244. – P. 347–353. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.06.012
 154. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics–2015 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131 (4). – P. 29–322. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152
 155. Masic Z., Mousavi N., Hulten E., Bittencourt M.S. The prognostic value of late gadolinium enhancement in nonischemic heart disease // *Magn Reson Imaging Clin N Am.* – 2019. – Vol. 27 (3). – P. 545–561. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2019.04.010>
 156. Murthy V.L., Naya M., Foster C.R. et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 2215–2224.
 157. Nadeem R., Agarwal S., Jawed S., Yasser A., Altahmody K. Impact of cardiopulmonary bypass time on postoperative duration of mechanical ventilation in patients undergoing cardiovascular surgeries: a systemic review and regression of metadata // *Cureus*. – 2019. – Nov 6. – Vol. 11 (11). – P. e6088. doi: 10.7759/cureus.6088. PMID: 31857920; PMCID: PMC6897343
 158. Nagueh S.F., Mikati I., Kopelen H.A. et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 1644–1650.

159. Nakajima K., Okuda K., Matsuo S., Kiso K., Kinuya S., Garcia E.V. Comparison of phase dyssynchrony analysis using gated myocardial perfusion imaging with four software programs: Based on the Japanese Society of Nuclear Medicine working group normal database // J Nucl Cardiol. – 2017. – Apr. – Vol. 24 (2). – P. 611–621. doi: 10.1007/s12350-015-0333-y. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26860109; PMCID: PMC5413527
160. Nakajima K., Okuda K., Matsuo S. et al. Making the invisible visible: Phase dyssynchrony has potential as a new prognostic marker // J. Nucl. Cardiol. – 2019. – Vol. 26. – P. 298–302. DOI: 1007/s12350-017-0929-5
161. Nappi C., Gaudieri V., Petretta M. Simultaneous dual-tracer ^{99m}Tc-tetrofosmin and ¹²³I-BMIPP acquisition with CZT for ischemic memory: The future approaches to image the past // J Nucl Cardiol. – 2021. – Feb. – Vol. 28 (1). – P. 196–198. doi: 10.1007/s12350-019-01614-1. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30701444.
162. Narula J., Martin S. Dawson M.S., Singh B.K., Amanullah A., Acio E.R. et al. Noninvasive characterization of stunned, hibernating, remodeled and nonviable myocardium in ischemic cardiomyopathy // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol. 36 (6). – P. 1913–1919. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00959-1
163. Neglia D. et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – № 2. – P. 186–193.
164. Nikolaos G.F. The extracellular matrix in ischemic and nonischemic heart failure // Circ. Res. – 2019. – Vol. 125. – P. 117–146. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.311148.
165. Nudi F., Biondi-Zoccai G., Nudi A. et al. Comparative analysis between myocardial perfusion reserve and maximal ischemia score at single photon emission computed tomography with new-generation cadmium–zinc–telluride cameras // J Nucl Cardiol. – 2019. <https://doi.org/10.1007/s12350-01901764-2>.

166. O'Connell J.W., Schreck C., Moles M. et al. A unique method by which to quantitate synchrony with equilibrium radionuclide angiography // J Nucl Cardiol. – 2005. – Vol. 12. – P. 441–450.
167. Oh J.K., Pellikka P.A., Panza J.A. et al. Core lab analysis of baseline echocardiographic studies in the STICH trial and recommendation for use of echocardiography in future clinical trials // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2012. – Vol. 25 (3). – P. 327–336. DOI: 10.1016/j.echo.2011
168. Ommen S.R., Nishimura R.A., Appleton C.P. et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1788–1794.
169. Orlandini A., Castellana N., Pascual A. et al. Myocardial viability for decision-making concerning revascularization in patients with left ventricular dysfunction and coronary artery disease: a meta-analysis of non-randomized and randomized studies // Int J Cardiol. – 2015 Mar 1. – Vol. 182. – P. 494–499. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.025. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25617608
170. Packer M. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // N Engl J Med. – 2001. – May 31. – Vol. 344 (22). – P. 1651–1658.
171. Panza J.A., Ellis A.M., Al-Khalidi H.R. et al. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy // N Engl J Med. – 2019. – Aug 22. – Vol. 381 (8). – P. 739–748. doi: 10.1056/NEJMoa1807365. PMID: 31433921; PMCID: PMC6814246
172. Park S., Cheon G.J., Paeng J.C. et al. Phase analysis of gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography after coronary artery bypass graft surgery: reflection of late reverse remodeling in patients with patent grafts after coronary artery bypass graft surgery // Nucl Med Commun. – 2016. – Vol. 37 (11). – P. 1139–1147. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000565
173. Parthenakis F., Maragkoudakis S., Marketou M. et al. Myocardial inotropic reserve: An old twist that constitutes a reliable index in the modern era of heart

- failure // *Hellenic J Cardiol.* – 2016. – Vol. 57 (5). – P. 311–314. doi:10.1016/j.hjc.2016.11.027
174. Patel H., Mazur W., Williams K.A. et al. Myocardial viability-state of the art: is it still relevant and how to best assess it with imaging // *Trends Cardiovasc Med.* – 2018. – Vol. 28. – P. 24–3.
 175. Pellikka P.A., Arruda-Olson A., Chaudhry F.A. et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: from the american society of echocardiography // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2020. – Jan. – Vol. 33 (1). – P. 1–41.e8. doi: 10.1016/j.echo.2019.07.001. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31740370.
 176. Pellikka P.A., Nagueh Sh.F., Elhendy A.A. et al. American society of echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2007. – Vol. 20 (9). – P. 1021–1041. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.07.003>
 177. Penicka M., Bartunek J., Trakalova H. et al. Heart failure with preserved ejection fraction in outpatients with unexplained dyspnea: a pressure-volume loop analysis // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1701–1710.
 178. Penicka M., Bartunek J., Lang O. et al. Severe left ventricular dyssynchrony is associated with poor prognosis in patients with moderate systolic heart failure undergoing coronary artery bypass grafting // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 50 (14). – P. 1315–1323. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.070
 179. Pitt M., Dutka D., Pagano D., Camici P., Bonser R. The natural history of myocardium awaiting revascularisation in patients with impaired left ventricular function // *European Heart Journal.* – 2004. – Vol. 25 (6). – P. 500–507. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.01.016
 180. Piwnicka-Worms D., Kronauge J.F., Chiu M.L. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium(I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence // *Circulation.* – 1990. – Vol. 82 (5). – P. 1826–1838. DOI: 10.1161/01.cir.82.5.1826
 181. Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Fletcher P.J., Braunwald E. Progressive ventricular

- remodeling in rat with myocardial infarction // *Am. J. Physiol.* – 1991. – Vol. 260. – P. 1406–1414.
182. Pugliese N.R., Fabiani I., Mandoli G.E. et al. Echo-derived peak cardiac power output-to-left ventricular mass with cardiopulmonary exercise testing predicts outcome in patients with heart failure and depressed systolic function // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2019. – Jun 1. – Vol. 20 (6). – P. 700–708. doi: 10.1093/ehjci/jey172. PMID: 30476026
 183. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium // *Am Heart J.* – 1989. – Vol. 117 (1). – P. 211–221. DOI: 10.1016/0002-8703(89)90685-6
 184. Raja S., Mittal B.R., Santhosh S., Bhattacharya A., Rohit M.K. Comparison of LVEF assessed by 2D echocardiography, gated blood pool SPECT, 99mTc tetrofosmin gated SPECT, and 18F-FDG gated PET with ERNV in patients with CAD and severe LV dysfunction // *Nucl Med Commun.* – 2014. – Nov. – Vol. 35 (11). – P. 1156–1161. doi: 10.1097/MNM.0000000000000182. PMID: 25144559.
 185. Raja S., Singh B., Rohit M.K. et al. Comparison of nitrate augmented Tc-99m tetrofosmin gated SPECT imaging with FDG PET imaging for the assessment of myocardial viability in patients with severe left ventricular dysfunction // *J Nucl Cardiol.* – 2012. – Vol. 19 (6). – P. 1176–1181.
 186. Renkin E.M. Transport of potassium-42 from blood to tissue isolated mammalian skeletal muscles // *Am J Physiol.* – 1959. – Vol. 197. – P. 1205–1210. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1959.197.6.1205>.
 187. Rocchi G., Bertini M., Biffi M. et al. Exercise stress echocardiography is superior to rest echocardiography in predicting left ventricular reverse remodelling and functional improvement after cardiac resynchronization therapy // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 89–97.
 188. Romero J., Xue X., Gonzalez W., Garcia M.J. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials // *JACC Cardiovasc Imaging* – 2012. – Vol. 5 (5). – P. 494–508. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.02.009>.

189. Romero-Farina G., Aguadé-Bruix S. Equilibrium radionuclide angiography: Present and future // J Nucl Cardiol. – 2019 Sep 3. doi: 10.1007/s12350-019-01876-9. Epub ahead of print. PMID: 31482533.
190. Ruggieri V.G., Bounader K., Verhoye J.P. et al. Prognostic impact of prolonged cross-clamp time in coronary artery bypass grafting // Heart Lung Circ. – 2018. – Dec. – Vol. 27 (12). – P. 1476–1482. doi: 10.1016/j.hlc.2017.09.006. Epub 2017 Oct 6. PMID: 29276146.
191. Russell R.R., Alexander J., Jain D. et al. The role and clinical effectiveness of multimodality imaging in the management of cardiac complications of cancer and cancer therapy // J Nucl Cardiol. – 2016. – Vol. 23. – P. 856–884.
192. Ryan M.J., Perera D. Identifying and managing hibernating myocardium: what's new and what remains unknown? // Curr Heart Fail Rep. – 2018. – Vol. 15 (4). – P. 214–223. doi:10.1007/s11897-018-0396-6
193. Rydberg J., Andersen J., Haarmark C., Zerahn B. The influence of anthropometric and basic circulatory variables on count rate in cadmium-zinc-telluride SPECT gated radionuclide angiography // J Nucl Cardiol. – 2019. – Dec. – Vol. 26 (6). – P. 1974–1980. doi: 10.1007/s12350-018-1402-9. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30120749
194. Salimian S. Left ventricular mechanical dyssynchrony under stress: Isn't it time to conduct a prospective multicenter study? // J Nucl Cardiol. – 2020. – Dec. – Vol. 27 (6). – P. 2258–2260. doi: 10.1007/s12350-019-01599-x. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30656574
195. Salimian S., Thibault B., Finnerty V., Grégoire J., Harel F. Phase analysis of gated blood pool SPECT for multiple stress testing assessments of ventricular mechanical dyssynchrony in a tachycardia-induced dilated cardiomyopathy canine model // Journal of Nuclear Cardiology. – 2017. – Vol. 24 (1). – P. 145–157. DOI:10.1007/s12350-015-0338-6
196. Salimian S., Thibault B., Finnerty V. et al. The effects of dobutamine stress on cardiac mechanical synchrony determined by phase analysis of gated SPECT

- myocardial perfusion imaging in a canine model // J. Nucl. Cardiol. – 2014. – Vol. 21. – P. 375–383. <https://doi.org/10.1007/s12350-013-9847-3>
197. Sawada S.G., Dasgupta S., Nguyen J. et al. Effect of revascularization on longterm survival in patients with ischemic left ventricular dysfunction and a wide range of viability // Am J Cardiol. – 2010. – Vol. 106. – P. 187–192.
 198. Schindler TH. Positron-emitting myocardial blood flow tracers and clinical potential // Prog Cardiovasc Dis. – 2015. – Vol. 57. – P. 588–606. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2015.01.001>
 199. Schinkel A.F., Bax J.J., Poldermans D., Elhendy A., Ferrari R., Rahimtoola S.H. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes // Curr Probl Cardiol. – 2007. – Vol. 32 (7). – P. 375–410. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2007.04.001
 200. Schuster A., Morton G., Chiribiri A., Perera D., Vanoverschelde J.L., Nagel E. Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy: special focus on magnetic resonance // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 59 (4). – P. 359–370. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.076
 201. Sciagrà R. SPECT and PET Protocols for imaging myocardial viability // Curr Cardiovasc Imaging Rep. – 2014. – Vol. 7(6). – P. 9270. DOI: 10.1007/s12410-014-9270-4
 202. Sciagrà R., Leoncini M., Mennuti A., Dabizzi R.P., Pupi A. Classification of ischemic dysfunctional myocardium combining perfusion quantification and contractile reserve evaluation using nitrate-enhanced gated single photon emission computed tomography with dobutamine test // Q J Nucl Med Mol Imaging. – 2004. – Vol. 48 (1). – P. 4–11.
 203. Selvanayagam J.B., Kardos A., Francis J.M. et al. Value of delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in predicting myocardial viability after surgical revascularization // Circulation. – 2004. – Vol. 110 (12). – P. 1535–1541. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000142045.22628.74>

204. Senior R., Becher H., Monaghan M. et al. EACVI Scientific Documents Committee for 2014–16 and 2016–18; Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 18. – P. 1205
205. Shah D.J., Kim H.W., James O. et al. Prevalence of regional myocardial thinning and relationship with myocardial scarring in patients with coronary artery disease // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309. – P. 909–918.
206. Shimizu M., Iiya M., Fujii H. et al. Left ventricular end-systolic contractile entropy can predict cardiac prognosis in patients with complete left bundle branch block // *J Nucl Cardiol.* – 2021. – Feb. – Vol. 28 (1). – P. 162–171. doi: 10.1007/s12350-019-01739-3. Epub 2019 May 13. PMID: 31087265
207. Shojaeifard M., Ghaedian T., Yaghoobi N. et al. Comparison of gated SPECT myocardial perfusion imaging with echocardiography for the measurement of left ventricular volumes and ejection fraction in patients with severe heart failure // *Res Cardiovasc Med.* – 2015. – Vol. 5 (1). – P. e29005. DOI: 10.5812/cardiovascmed.29005
208. Singh H., Patel C.D., Sharma P. et al. Does perfusion pattern influence stress-induced changes in left ventricular mechanical dyssynchrony on thallium-201-gated SPECT myocardial perfusion imaging? // *J Nucl Cardiol.* – 2015. – Vol. 22. – P. 36–43.
209. Soufer A., Liu C., Henry M.L., Baldassarre L.A. Nuclear cardiology in the context of multimodality imaging to detect cardiac toxicity from cancer therapeutics: Established and emerging methods // *J Nucl Cardiol.* – 2019. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01671-6>
210. Srinivasan G., Kitsiou A.N., Bacharach S.L. et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose single photon emission computed tomography: can it replace PET and thallium SPECT for the assessment of myocardial viability? // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97 (9). – P. 843–850. DOI: 10.1161/01.cir.97.9.843

211. Stankovic I., Aaronson M., Smith H.J. et al. Dynamic relationship of left-ventricular dyssynchrony and contractile reserve in patients undergoing cardiac resynchronization therapy // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 48–55.
212. Taghizadeh Asl.M., Mandegar M.H., Roshanali F., Assadi M. Comparison of stress dobutamine echocardiography and stress dobutamine gated myocardial SPECT for the detection of viable myocardium // *Nucl Med Rev Cent East Eur.* – 2014. – Vol. 17 (1). – P. 18–25. doi: 10.5603/NMR.2014.0005. PMID: 24610648
213. Taki J., Fujino S., Nakajima K. et al. Tc-99m sestamibi retention characteristics during pharmacological hyperemia in human myocardium: Comparison with coronary flow reserve measured by Doppler flowwire // *J Nucl Med.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1457–1463.
214. Taqueti V.R., Hachamovitch R., Murthy V.L. et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131. – P. 19–27.
215. Tarakji K.G., Brunken R., McCarthy P.M. et al. Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113 (2). – P. 230–237. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541664
216. Tian Y., Zhao M., Li W. et al. Left ventricular mechanical dyssynchrony analyzed by Tc-99m sestamibi SPECT and F-18 FDG PET in patients with ischemic cardiomyopathy and the prognostic value // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2020. – Oct. – Vol. 36 (10). – P. 2063–2071. doi: 10.1007/s10554-020-01904-7. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32495064
217. Trimble M.A., Velazquez E.J., Adams G.L. et al. Repeatability and reproducibility of phase analysis of gated single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging used to quantify cardiac dyssynchrony // *Nucl Med Commun.* – 2008. – Apr. – Vol. 29 (4). – P. 374–381. doi: 10.1097/MNM.0b013e3282f81380. PMID: 18317303; PMCID:

218. Tsagalou E.P., Anastasiou-Nana M., Agapitos E. et al. Depressed coronary flow reserve is associated with decreased myocardial capillary density in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1391–1398.
219. Udelson J.E. Cardiac magnetic resonance imaging for long-term prognosis in heart failure // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2018. – Vol. 11 (9). – e008264. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.008264>
220. Underwood S.R., Anagnostopoulos C., Cerqueira M. et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2004. – Vol. 31(2). – P. 261–291. DOI: 10.1007/s00259-003-1344-5
221. Uren N.G., Melin J.A., De Bruyne B. et al. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis // *N Engl J Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 1782–1788.
222. van Dijk J.D. Dose-optimization in nuclear cardiac imaging, time for the next step? // *J Nucl Cardiol.* – 2019. – Vol. 26 (6). – P. 1981–1983. doi:10.1007/s12350-018-1441-2
223. Van Kriekinge S.D., Nishina H., Ohba M., Berman D.S., Germano G. Automatic global and regional phase analysis from gated myocardial perfusion SPECT imaging: Application to the characterization of ventricular contraction in patients with left bundle branch block // *J Nucl Med.* – 2008. – Vol. 49. – P. 1790–1797.
224. Verberne H.J., Acampa W., Anagnostopoulos C. et al. European Association of Nuclear Medicine (EANM). EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2015. – Nov. – Vol. 42 (12). – P. 1929–1940. doi: 10.1007/s00259-015-3139-x. Epub 2015 Aug 21. PMID: 26290421; PMCID: PMC4589547

225. Weich H.F., Strauss H.W. Pitt B. The extraction of thallium-201 by the myocardium // *Circulation*. – 1977. – Vol. 56 (2). – P. 188–191. DOI: 10.1161/01.cir.56.2.188
226. Wellnhofer E., Olariu A., Klein C. et al. Magnetic resonance low-dose dobutamine test is superior to SCAR quantification for the prediction of functional recovery // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2172–2174.
227. Wells R.G., Timmins R., Klein R. et al. Dynamic SPECT measurement of absolute myocardial blood flow in a porcine model // *J Nucl Med*. – 2014. – Vol. 55 (10). – P. 1685–1691. DOI: 10.2967/jnumed.114.139782
228. Wells R.G., Marvin B., Kovalski G., Ruddy T.D. Planar radionuclide angiography with a dedicated cardiac SPECT camera // *J Nucl Cardiol*. – 2013. – Vol. 20. – P. 358–366.
229. Wells R.G., Marvin B., Poirier M. et al. Optimization of SPECT measurement of myocardial blood flow with corrections for attenuation, motion, and blood binding compared with PET // *J Nucl Med*. – 2017. – Vol. 58. – P. 2013–2019. [https://doi.org/ 10.2967/jnumed.117.191049](https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191049)
230. World Health Statistics 2012. Available at: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/WHS2012_IndicatorCompendium.pdf?ua=1 (accessed 2 november 2018)
231. Wu E., Ortiz J.T., Tejedor P. et al. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study // *Heart*. – 2008. – Vol. 94 (6). – P. 730–736. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.122622>
232. Yagishita-Tagawa Y., Abe Y., Arai K. et al. Low-dose dobutamine induces left ventricular mechanical dyssynchrony in patients with dilated cardiomyopathy and a narrow QRS: A study using real-time three-dimensional echocardiography // *J Cardiol*. – 2013. – Vol. 61. – P. 275–280.
233. Yoshinaga K., Katoh C., Noriyasu K. et al. Low-dose dobutamine stress gated SPET for identification of viable myocardium: comparison with stress-rest

- perfusion SPET and PET // J Nucl Med. – 2001. – Vol. 42 (6). – P. 838–844. DOI: 10.1007/s00259-002-0795-4
234. Zafrir N., Arditi A., Ben-Gal T. et al. Additive value of low-dose dobutamine to technetium-99m sestamibi-gated single-photon emission computed tomography for prediction of wall motion improvement in patients undergoing coronary artery bypass graft // Clinical Cardiology. – 2003. – Vol. 26 (11). – P. 530–535. DOI: 10.1002/clc.4960261111
 235. Zafrir N., Vidne B., Sulkes J., Sclarovsky S. Usefulness of dobutamine radionuclide ventriculography for prediction of left ventricular function improvement after coronary artery bypass grafting for ischemic cardiomyopathy // Am J Cardiol. – 1999. – Vol. 83. – P. 691–695. DOI: 10.1016/0167-5273(94)90287-9
 236. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Maltseva A.N. et al. The current status of CZT SPECT myocardial blood flow and reserve assessment: Tips and tricks // J Nucl Cardiol. – 2021. – Apr 30. doi: 10.1007/s12350-021-02620-y
 237. Zavadovsky K.V., Krivonogov N.G., Lishmanov Y.B. The usefulness of gated blood pool scintigraphy for right ventricular function evaluation in pulmonary embolism patients // Ann Nucl Med. – 2014. – Vol. 28. – P. 632–637. <https://doi.org/10.1007/s12149-014-0861-6>
 238. Zembala M., Michler R.E., Rynkiewicz A. et al. Clinical characteristics of patients undergoing surgical ventricular reconstruction by choice and by randomization // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 56 (6). – P. 499–507. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.054
 239. Zhang F., Yang W., Wang Y., Tang H., Wang J., Shao X. Is there an association between hibernating myocardium and left ventricular mechanical dyssynchrony in patients with myocardial infarction // Hell J Nucl Med. – 2018. – Vol. 21 (1). – P. 28–34. DOI: 10.1967/s002449910704
 240. Zhihao L., Jingyu N., Lan L. et al. SERCA2a: a key protein in the Ca²⁺ cycle of the heart failure // Heart Fail Rev. – 2020. – Vol. 25. – P. 523–535 <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09873-3>

241. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Перфузия миокарда: что понимается под этим термином при визуализации различными методами лучевой диагностики? // Кардиология. – 2017. – № 57 (7). – С. 5–12. DOI: 10.18087/cardio.2017.7.10000
242. Богунецкий А.А., Александрова Е.А., Усов В.Ю., Шипулин В.М. МРТ сердца с контрастным усилением: роль оценки показателей сократительной функции и доли жизнеспособного миокарда левого желудочка в прогнозировании послеоперационной динамики у больных с ишемической кардиомиопатией // Медицинская визуализация. – 2014. – № 4. – С. 99–106.
243. Богунецкий А.А., Усов В.Ю., Бабокин В.Е. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением: прогностическая роль в определении аритмогенного очага // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. – № 1. – С. 98–102.
244. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Шурупова И.В. и др. Гибернированный миокард как фактор прогноза ближайших результатов коронарного шунтирования у больных с ишемической дисфункцией левого желудочка // Клиническая физиология кровообращения. – 2011. – №1. – С. 31–40.
245. Бокерия Л.А., Шурупова И.В., Асланиди И.П. и др. Технетрилом и позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-ФДГ у больных ишемической болезнью сердца // Клиническая физиология кровообращения. – 2010. – № 1. – С. 35–42.
246. Буховец И.Л., Ворожцова И.Н., Лавров А.Г. Прогноз хирургической и эндоваскулярной коррекции коронарного атеросклероза. – Томск, 2013.
247. Гуля М.О., Завадовский К.В., Андреев С.Л., Александрова Е.А., Лишманов Ю.Б. Перфузионно-метаболическая сцинтиграфия миокарда в прогнозе ремоделирования левого желудочка после комплексного хирургического лечения ишемической кардиомиопатии // Кардиология. – 2017. – № 57 (10). – С. 56–64.

248. Гутор С., И. Суходоло И., Шипулин В. Морфологические и молекулярные предикторы исходов лечения ИКМП. – Изд-во: Lambert academic publishing, 2015. – 128 с.
249. Завадовский К.В., Мишкина А.И., Мочула А.В. и др. Методика устранения артефактов движения сердца при выполнении перфузионной сцинтиграфии миокарда // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – № 7 (2). – С. 56–64.
250. Завадовский К.В., Мишкина А.И., Лебедев Д.И. и др. Сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ в оценке прогноза хронической сердечной недостаточности и эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии // Кардиология. – 2020. – № 60 (2). – С. 122–130. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n324>
251. Костина И.С. Диагностика жизнеспособного миокарда при хронических окклюзиях коронарных артерий: сравнительный анализ результатов позитронной эмиссионной и магнитнорезонансной томографии // СМЖ. – 2011. – № 4–1.
252. Кривоногов Н.Г., Чернов В.И., Лишманов Ю.Б. Спектрометрические характеристики и фантомные исследования ^{199}Tl // Медицинская радиология. – 1988. – № 33 (10). – С. 3–4.
253. Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Варламова Ю.В. и др. Практическое руководство по сцинтиграфии сердца. – Томск, Издательство научно-технической литературы: 2018. – 168 с.
254. Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Ефимова И.Ю. и др. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2015. – № 30 (2). – С. 21–29.
255. Лишманов Ю.Б., Макарова Е.В., Чернов В.И. и др. Применение перфузионной офэкт сердца в сочетании с реинъекцией Tl^{199} в покое для диагностики миокардиальной гибернации // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2005. – № 50 (1). – С. 62–67.

256. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., Трисс С.В., Мазурин И.Ю. Сцинтиграфия миокарда с таллием-199 // Медицинская радиология. – 1990. – № 4. – С. 35–38.
257. Макарова Е.В., Минин С.М., Чернов В.И., Кривошеков Е.В., Лишманов Ю.Б. Сцинтиграфическая оценка жизнеспособности ишемизированного миокарда у пациентов с постинфарктной аневризмой левого желудочка // Российский кардиологический журнал. – 2007. – № 68 (6). – С. 22–26. DOI: 10.15829/1560-4071-2007-6-22-26
258. Мочула А.В., Мальцева А.Н., Шипулин В.В., Завадовский К.В. Оценка миокардиального кровотока и резерва – физиологические основы и клиническое значение перфузионной сцинтиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (2). – С. 74-80.
259. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / ред. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. / в 2-х т. – Томск: STT, 2010. – Т. 2. – 418 с.
260. Немков А.С., Яковлев Д.А., Борисов А.И., Белый С.А. Гибернация и станнинг – особые формы существования миокарда при ишемической болезни сердца. Часть 1. Гибернация // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – № 10 (2). – С. 5–12.
261. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН).
262. Пряхин А.С., Шипулин В.М., Андреев С.Л. и др. Предоперационное применение контрастной магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией, подвергнутых хирургической реконструкции левого желудочка // Сибирский медицинский журнал. – 2020. – № 35 (2). – С. 131–139. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-131-139>
263. Рыжкова Д.В., Костина И.С. Магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография сердца в прогнозировании обратимости

- локальной дисфункции левого желудочка у больных с хроническими окклюзиями коронарных артерий // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 72–78. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-2-72-78>
264. Саушкин В.В., Завадовский К.В. Оценка точности вычисления показателей гемодинамики и массы миокарда левого желудочка по данным ЭКГ-синхронизированной перфузионной сцинтиграфии миокарда: сравнение с многосрезовой компьютерной томографией сердца // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – № 100 (3). – С. 152–160. DOI: 10.20862/0042-4676-2019-100-3-152-160
265. Саушкин В.В., Мишкина А.И., Шипулин В.В., Завадовский К.В. Значение радионуклидной оценки механической диссинхронии сердца в обследовании пациентов кардиологического профиля // REJR. – 2019. – № 9 (1). – С. 186–202. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-1-186-202
266. Ставцева Ю.В., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Механическая диссинхрония у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: классификация, методы оценки, значение при отборе больных для СРТ // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2014. – № 83 (2). – С. 101–109.
267. Чернов В.И., Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г. 199Тl-хлорид в оценке перфузии миокарда в эксперименте. Сообщение 2 // Мед. радиология. – 1989. – № 2. – С. 8–10.
268. Шипулин В.М., Андреев С.Л., Пряхин А.С. и др. Значение стресс-методов в оценке риска ранних послеоперационных осложнений у пациентов с ишемической кардиомиопатией // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – № 13 (6). – С. 502–509. <https://doi.org/10.17116/kardio202013061502>
269. Шипулин В.М., Гутор С.С., Суходоло И.В. и др. Морфологические и молекулярные показатели состояния миокарда: прогноз исходов хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2015. – № 1 (17). – С. 5–14.

270. Шипулин В.М., Пряхин А.С., Андреев С.Л. и др. Современные клиничко-фундаментальные аспекты в диагностике и лечении пациентов с ишемической кардиомиопатией (обзор) // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – № 36 (1). – С. 20–29. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-20-29>