

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

На правах рукописи

Мальцева Алина Николаевна

СЦИНТИГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МИКРОВАСКУЛЯРНОЙ ДИСФУНКЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМАМИ ИЛИ ПРИЗНАКАМИ ИШЕМИИ
МИОКАРДА НА ФОНЕ НЕОБСТРУКТИВНОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО
ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук
Завадовский Константин Валерьевич
доктор медицинских наук
Гракова Елена Викторовна

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы. Современное состояние исследований в области диагностики и лечения микроваскулярной дисфункции у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий.....	17
1.1 Необструктивное атеросклеротическое поражение коронарных артерий.....	17
1.2 Микроваскулярная дисфункция.....	20
1.3 Современные методы диагностики микроваскулярной дисфункции.....	24
1.4 Современные методы кардиовизуализации в оценке показателей миокардиальной перфузии, кровотока и резерва у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий.....	34
1.5 Использование неинвазивных методов кардиовизуализации для оценки влияния лекарственной терапии на состояние миокардиальной перфузии, кровотока и резерва.....	41
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	48
2.1 Дизайн исследования.....	48
2.2 Инструментальные методы исследования.....	52
2.2.1 Мультиспиральная компьютерная томография сердца – коронарная ангиография.....	52
2.2.2 Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда.....	55
2.2.2.1 Определение миокардиального кровотока и резерва миокардиального кровотока.....	56
2.2.2.2 Перфузионная сцинтиграфия миокарда.....	59
2.2.3 Эхокардиография.....	60

2.3 Лабораторные методы исследования.....	61
2.3.1 Стандартный липидный профиль.....	62
2.3.2 Расширенный липидный профиль.....	62
2.4 Опросники, оценивающие качество жизни и состояние здоровья.....	63
2.4.1 EQ-5D-5L.....	63
2.4.2 Seattle Angina Questionnaire.....	63
2.5 Методы статистического анализа.....	63
ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение.....	65
3.1 Клиническая характеристика пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий.....	65
3.2 Сравнительный анализ стандартных индексов перфузионной сцинтиграфии миокарда и количественных показателей динамической ОФЭКТ миокарда.....	75
3.3 Ассоциация миокардиального кровотока и резерва с данными мультиспиральной компьютерной томографии сердца – коронарной ангиографии.....	84
3.4 Ассоциация миокардиального кровотока и резерва с наличием и выраженностью факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, липидным профилем, медикаментозной терапией и качеством жизни пациентов.....	101
3.5 Состояние миокардиального кровотока и резерва у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.....	119
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	133
ВЫВОДЫ.....	140
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	142
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это заболевание миокарда, развивающееся в результате органического или функционального нарушения кровотока в коронарных артериях (КА). Атеросклеротическое поражение КА относится к основной органической причине развития ИБС [5,126,150]. В развитии ИБС и атеросклероза играют роль модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), по выраженности которых судят о вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) [72,84]. По отношению к просвету КА атеросклеротическое поражение может быть, как обструктивным ($\geq 50\%$), так и необструктивным ($< 50\%$) [57].

На протяжении долгого периода времени медицинское сообщество считало необструктивное атеросклеротическое поражение КА благоприятным признаком с точки зрения течения заболевания, его возможных рисков и прогностической значимости. Однако по данным метаанализа, проведенного Huang F.Y. (2016 г.), включающего 48 исследований (64 905 пациентов), было установлено, что пациенты с необструктивным атеросклеротическим поражением КА имеют более высокий риск развития НССС, по сравнению с пациентами с неизменными КА (ОШ 3,17; ДИ 2,77-3,63; $p < 0,05$) [61]. За последние несколько лет ряд клинических исследований подтвердили, что даже несмотря на отсутствие обструкции коронарного русла $\geq 50\%$, данная группа пациентов может иметь высокую вероятность развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, внезапной сердечной смерти и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) по сравнению с пациентами без атеросклеротического изменения КА [57,123,134].

Рабочая группа Европейского общества кардиологов предполагает, что у 2/3 пациентов с жалобами на типичную или атипичную стенокардию, одышку при физических нагрузках и необструктивным атеросклеротическим поражением КА,

прогрессирование ИБС и развитие НССС может быть обусловлено нарушениями на уровне микроциркуляторного русла (МЦР) [102]. В связи с этим появляется необходимость уделять внимание не только анатомической оценке коронарного русла, но и углубленному изучению микроциркуляции миокарда. В настоящее время появились новые и усовершенствованные методы диагностики микроваскулярной дисфункции (МД), использование которых в будущем поможет проводить дополнительную селекцию и выделять пациентов повышенного риска в аспекте развития и прогрессирования ИБС.

В настоящее время для диагностики функционального состояния МЦР доступны как инвазивные методики, так и новейшие неинвазивные методы исследования [101]. В связи с отсутствием утвержденных клинических рекомендаций по диагностике и лечению МД, пациенты с данным клиническим состоянием могут оставаться недообследованными или, что более тревожно, с отвергнутым диагнозом ИБС. Игнорирование дополнительного обследования пациентов для установки настоящей причины боли в груди или одышки, может привести в дальнейшем к развитию НССС, что влечет за собой необходимость в более дорогостоящем и высокотехнологичном лечении, а также к возможному летальному исходу или ухудшению качества жизни, которые можно было предотвратить на более ранних этапах развития болезни.

В настоящее время радионуклидные методы исследования (позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда) являются хорошо зарекомендовавшими себя процедурами для идентификации ишемии миокарда ЛЖ, которые входят в последние рекомендации Европейского общества кардиологов (2019 г.) и Российского кардиологического общества (2020 г.) [72,150].

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) является одним из наиболее валидизированных, информативных и обоснованных, с точки зрения физиологии коронарного кровообращения, методов диагностики МД, который используется на протяжении более 30 лет [72,123]. В результате постпроцессинговой обработки удается получить не только полуколичественные данные о состоянии

миокардиальной перфузии, но и количественные глобальные и регионарные значения миокардиального кровотока при фармакологической нагрузке (стресс-МК) и в состоянии функционального покоя (покой-МК), выраженные в абсолютных значениях (мл/мин/г). Это позволяет рассчитать показатель резерва миокардиального кровотока (РМК) [32,72,123,143,155,159,168]. В то же время, широкое использование ПЭТ для оценки МК и РМК ограничено высокой стоимостью исследования, организационной сложностью и низкой доступностью кардиологических ПЭТ исследований [34].

С 2009 года в клинической практике используются гамма-камеры нового поколения, оснащенные высокочувствительными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридными детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride detectors, CZT-детекторы), которые позволяют, подобно ПЭТ, проводить динамические исследования в томографическом режиме – динамическую ОФЭКТ миокарда, что является обязательным условием для определения МК и РМК [143,161,162].

За последнее десятилетие проводился ряд клинических исследований, посвященных изучению состояния МК и РМК, полученных методом динамической ОФЭКТ миокарда на гамма-камерах с CZT-детекторами, в зависимости от степени тяжести атеросклеротического поражения КА. Ранее было установлено, что пациенты с обструктивным атеросклеротическим поражением КА имеют более низкие значения стресс-МК и РМК, по данным динамической ОФЭКТ миокарда [14,30]. Также получены данные о высокой ассоциации показателей МК и РМК с характеристиками инвазивной коронарной ангиографии, в том числе с ФРК, который на сегодняшний день является «золотым стандартом» для оценки функциональной значимости стенозов у пациентов с многососудистым обструктивным атеросклеротическим поражением КА, что подтвердило диагностическую ценность динамической ОФЭКТ миокарда в идентификации гемодинамически значимых стенозов КА [2,17,53,141,142,160]. На сегодняшний день были получены данные о том, что определение показателей МК и РМК методом динамической ОФЭКТ миокарда можно использовать как

альтернативный подход более дорогостоящей процедуре ПЭТ миокарда [2,47,100,136].

При этом работ, посвященных отдельному исследованию МК и РМК методом динамической ОФЭКТ миокарда у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА, практически нет. Часто данная когорта пациентов используется в исследованиях в качестве группы контроля или сравнения. При этом характеризуется малым количеством человек, включенных в нее.

Ранее в работе Ferenczi P. (2021 г.), установили обратную положительную корреляционную взаимосвязь количественных показателей динамической ОФЭКТ миокарда, выполненной на гамма-камере с CZT-детекторами: покой-МК с общим холестерином ($r=0,133$, $p=0,05$) и прямую отрицательную корреляционную взаимосвязь покой-МК с триглицеридами (ТГ) ($r=-0,12$, $p=0,024$). Помимо этого, исследователи установили наличие ассоциации наличия сахарного диабета с покой-МК ($r=0,133$, $p=0,05$) и стресс-МК ($r=-0,215$, $p=0,05$), а также мужского пола ($r=0,344$, $p=0,038$) и возраста ($r=-0,019$, $p=0,009$) с РМК [40]. Важно отметить, что более половины включенных в исследование пациентов имели обструктивный атеросклероз КА, что само по себе может влиять на состояние гемодинамики и показатели МД.

В 2022 году опубликовали результаты пилотного исследования Sampietro T. (2022 г.) на малой выборке пациентов ($n=12$) с семейной гиперхолестеринемией (ГХС) и без значимого стенозирования КА, которые прошли динамическую ОФЭКТ миокарда, выполненную на гамма-камере с CZT-детекторами. В данном исследовании начальный уровень РМК не был снижен в обеих группах пациентах $2,04\pm 0,8$ и $2,56\pm 1,0$, однако стресс-МК имел тенденцию к снижению $1,1\pm 0,43$ и $1,36\pm 0,29$ мл/мин/г [115]. В динамике липидснижающей терапии установлено, что в группе пациентов, которым методом коррекции ГХС был выбран аферез липопротеинов ($n=6$), после 6 недель лечения РМК значимо увеличивался с $2,04\pm 0,8$ до $2,32\pm 0,68$, при этом в группе пациентов, принимающих ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин-кесин типа 9 (PCSK9) (эволокумаб 140 мг

или алирокумаб 150 мг) (n=6), РМК значимо не изменялся $2,56\pm 1,0$ и $2,62\pm 0,62$ [115].

В настоящее время в научной литературе имеется ограниченное количество исследований, посвященных оценке МК и РМК, определенных с помощью динамической ОФЭКТ миокарда, у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА, в том числе в зависимости от наличия и выраженности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, лабораторных показателей, липидного профиля, медикаментозной терапии, качества жизни, кальциноза КА и структуры атеросклеротических бляшек.

Гипотеза исследования

Сцинтиграфические показатели миокардиального кровотока и резерва, определенные методом динамической ОФЭКТ на СЗТ гамма-камере, позволяют идентифицировать нарушения микроциркуляции миокарда у пациентов с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий.

У пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий нарушения микроциркуляции миокарда, определенные методом динамической ОФЭКТ, ассоциированы с наличием и выраженностью факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, нарушением липидного профиля, свертывающей системы, особенностями медикаментозной терапии, качеством жизни, кальцинозом коронарных артерий, структурой атеросклеротических бляшек и наличием хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Цель исследования

С помощью динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии изучить состояние миокардиального кровотока и резерва, их взаимосвязь с клинико-лабораторным профилем и структурой атеросклеротических бляшек у пациентов с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Задачи исследования

1. По данным динамической ОФЭКТ изучить состояние миокардиального кровотока и резерва и провести сравнительный анализ данных показателей со стандартными индексами перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий.

2. Изучить ассоциацию показателей динамической ОФЭКТ миокарда с данными мультиспиральной компьютерной томографии сердца – коронарной ангиографии: выраженностью кальциноза коронарных артерий и количественными характеристиками структуры атеросклеротических бляшек у пациентов с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий.

3. Изучить ассоциацию миокардиального кровотока и резерва с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, лабораторными показателями, липидным профилем, медикаментозной терапией и качеством жизни у пациентов с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий.

4. У пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий изучить состояние миокардиального кровотока и резерва в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Научная новизна

1. Впервые показано, что у 40% пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий имеет место несоответствие картины перфузионной сцинтиграфии миокарда и резерва миокардиального кровотока, что можно интерпретировать как начальные этапы развития микроваскулярной дисфункции.

2. Впервые получены данные о взаимосвязи миокардиального кровотока и резерва, по данным динамической ОФЭКТ на CZT гамма-камере, с выраженностью коронарного кальциноза и количественными характеристиками

атеросклеротических бляшек, у пациентов с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий.

3. Впервые установлено, что пациенты со сниженным резервом миокардиального кровотока на фоне необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий характеризуются нарушением липидного обмена и свертывающей системы крови – повышением холестерина не-липопротеинов высокой плотности и снижением активированного частичного тромбопластинового времени; при этом остальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также качество жизни и особенности фармакотерапии в группах пациентов с нормальным и сниженным резервом миокардиального кровотока не различаются.

4. У пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка получены новые данные, свидетельствующие о прогрессивном снижении резерва миокардиального кровотока в зависимости от тяжести функционального класса хронической сердечной недостаточности.

Теоретическая и практическая значимость

1. Полученные результаты дополняют и расширяют существующие представления о состоянии миокардиальной перфузии, кровотока и резерва у пациентов с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий на основании использования радионуклидных методов диагностики. В данной когорте пациентов наличие нарушений микроциркуляции ассоциируется со снижением резерва миокардиального кровотока $<2,0$ по данным динамической СЗТ ОФЭКТ.

2. Установлено, что у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий независимыми предикторами микроваскулярной дисфункции являются показатели холестерина не-

липопротеинов высокой плотности (ОШ 2,64; ДИ 1,21-5,76; $p=0,01$) и активированного частичного тромбопластинового времени (ОШ 0,69; ДИ 0,49-0,96; $p=0,03$).

3. Количественный анализ миокардиального кровотока и резерва, на основании данных динамической СЗТ ОФЭКТ, в сочетании с данными о наличии и распространенности коронарного атеросклероза, позволяет повысить возможность выявления микроваскулярной дисфункции методами неинвазивной кардиовизуализации.

4. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий характеризуются сниженными значениями резерва миокардиального кровотока (1,98 (1,41; 2,59)) и повышением миокардиального кровотока в покое (0,66 (0,49; 0,85) мл/мин/г).

5. Наличие снижения резерва миокардиального кровотока и повышение показателей миокардиального кровотока в покое и NT-proBNP в крови позволяет фенотипировать пациентов ХСНсФВ и обосновать необходимость оптимизации медикаментозной терапии с целью улучшения качества жизни и ее продолжительности.

6. Перспективы дальнейших исследований заключаются в использовании метода динамической СЗТ ОФЭКТ миокарда, выполненной на гамма-камерах с высокочувствительными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуровыми детекторами, для оценки возможных рисков и прогноза у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Методология и методы исследования

Научно-квалификационная работа является исследованием, выдвигающим научную гипотезу, динамическим (продольным), наблюдательным, проспективным (когортным), контролируемым и нерандомизированным.

Объект исследования: пациенты с подозрением на ИБС, с симптомами стабильной стенокардии и/или одышкой, имеющие показания для проведения

неинвазивных визуализирующих методов диагностики, проходившие обследование и/или лечение на базе консультативно-диагностического отделения или отделения патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ. При направлении пациентов на МСКТ-КГ у 30 (36%) был установлен диагноз ИБС (I20.8), у 72 (87%) – гипертоническая болезнь (I11.9), у 29 (35%) сочетание ИБС и гипертонической болезни.

Предмет исследования: стандартные индексы перфузионной сцинтиграфии миокарда, показатели миокардиального кровотока и резерва (определенные методом динамической ОФЭКТ миокарда), количественные КТ-признаки атеросклеротического поражения коронарных артерий, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, лабораторные показатели крови, клинические данные о состоянии пациентов, данные опросников оценки качества жизни и состоянии здоровья – EQ-5D-5L (русскоязычная версия 5L опросника для оценки качества жизни EQ-5D European Quality of Life Questionnaire) и Seattle Angina Questionnaire (опросник качества жизни при стенокардии).

Положения, выносимые на защиту

1. Показатели миокардиального кровотока и резерва, определенные методом динамической ОФЭКТ на гамма-камере с полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуровыми детекторами, позволяют идентифицировать нарушения микроциркуляции у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

2. У пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий значения миокардиального кровотока и резерва, определенные методом динамической ОФЭКТ на гамма-камере с полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуровыми детекторами, имеют более сильную корреляционную взаимосвязь с клинико-лабораторным профилем и структурой атеросклеротических бляшек, по сравнению с показателями стандартной перфузионной сцинтиграфии миокарда.

3. Снижение резерва миокардиального кровотока, определенное методом динамической ОФЭКТ на гамма-камере с полупроводниковыми кадмий-цинк-

теллуrowыми детекторами, характерно для пациентов с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий при наличии следующих факторов риска и их сочетаний: повышенный уровень коронарного кальция, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина не-липопротеинов высокой плотности и снижение активированного частичного тромбопластинового времени.

4. Степень выраженности нарушений миокардиального кровотока в условиях покоя и резерва миокардиального кровотока взаимосвязаны с наличием и тяжестью хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса на фоне необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения и результаты научно-квалификационной работы внедрены в клиническую практику НИИ кардиологии Томского НИМЦ и могут быть использованы в других отделениях и клинических центрах, занимающихся проблемами диагностики и лечения ишемической болезни сердца при необструктивном атеросклеротическом поражении КА. По результатам исследования получено три патента на изобретения: «Способ неинвазивной диагностики микроваскулярной дисфункции у пациентов с дислипидемией и необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий» (№RU 2780337 от 21.09.2022 г.), «Способ неинвазивной ранней диагностики поражения коронарного микрососудистого русла у пациентов с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий» (№ RU2781411 от 11.10.2022 г.), «Способ диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне неокклюзирующего атеросклероза коронарных артерий» (№ RU2789429 от 02.02.2023 г.). Научным коллективом была зарегистрирована «База данных комплексного обследования пациентов с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий (NONCAD)» (№RU 2023622734 от 10.08.2023 г.).

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки (n=83), использованием современных методов диагностики микроваскулярной дисфункции и атеросклероза КА (динамическая ОФЭКТ миокарда с определением миокардиального кровотока и резерва, МСКТ сердца – коронарная ангиография, выполненные на гибридном компьютерном томографе, оснащенный КТ-частью с 64 рядами детекторов и ОФЭКТ-частью с высокочувствительными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридовыми детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride detectors, CZT-детекторы), применением соответствующих современных программ и методов статистического анализа, корректно поставленным цели и задачам исследования.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в участии на этапе планирования научного исследования: изучение и анализ литературы, постановка целей и формулирование задач научно-квалификационной работы, формирование дизайна исследования. В ходе выполнения работы автор лично осуществлял: отбор пациентов, создание базы данных, сбор первичных данных и их обработку, статистический анализ и интерпретацию результатов, подготовку научных публикаций, представление полученных результатов диссертационной работы в виде стендовых и устных докладов на российских и международных конференциях.

Апробация материалов диссертации и публикации

Основные положения диссертационной работы представлены: Международный конгресс «Congress of European Association of Nuclear Medicine», 12-16 октября 2019, г. Барселона, Испания; Международный конгресс «European Congress of Radiology», 15-19 июля 2020, online; Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов, 7-9 ноября 2020, г. Москва, Россия; XV Юбилейный всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2021», 25-27 мая 2021, г. Москва; Международный конгресс «Congress of European Association of Nuclear Medicine», 20-23 октября 2021, online;

Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов, 8-10 ноября 2021, г. Москва, Россия; Национальный конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность», 10-11 декабря 2021, г. Москва; IX Международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология», 25-26 марта 2022, online; XIII Международный конгресс «Невский радиологический Форум», 22-23 апреля 2022, г. Санкт-Петербург, Россия; Третий Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 28-29 апреля 2022, г. Томск, Россия; Форум молодых кардиологов: от профилактики к высокотехнологической помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, 13-14 мая 2022, г. Москва, Россия; XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022», 24-26 мая 2022, г. Москва, Россия; Международный конгресс «90th European Atherosclerosis Society Congress», 22-25 мая 2022, г. Милан, Италия; Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология 2022: Новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет», 29 сентября – 01 октября 2022, г. Казань; Международный конгресс «Congress of European Association of Nuclear Medicine», 15-19 октября 2022, г. Барселона, Испания; Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов, 8-10 ноября 2022, г. Москва, Россия; Международный конгресс «European Congress of Radiology», 1-5 марта 2023, г. Вена, Австрия; Четвертый Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 26-28 апреля 2023, г. Томск, Россия; Международный конгресс «91th European Atherosclerosis Society Congress», 21-24 мая 2023, г. Мангейм, Германия; Юбилейный X Форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Движение вверх» с международным участием, 22-23 июня 2023, г. Кемерово, Россия; Международный конгресс «Congress of European Association of Nuclear Medicine», 9-13 сентября 2023, г. Вена, Австрия.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 51 научная работа, из них 15 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых

научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования WOS (Q2 – 1 статья, Q4 – 4 статьи) и 15 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus (Q1 – 1 статья, Q2 – 1 статья, Q4 – 13 статей); 3 патента на изобретение (Патент РФ № RU2780337 от 21.09.2022 г., Патент РФ № RU2781411 от 11.10.2022 г., Патент РФ № RU2789429 от 02.02.2023 г.); 1 база данных (№RU 2023622734 от 10.08.2023 г.); 12 тезисов в материалах международных конференций, 20 тезисов в материалах всероссийских конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 168 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 176 источников, из них 28 – отечественных и 148 – зарубежных. Работа содержит 21 таблицу и проиллюстрирована 21 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Современное состояние исследований в области диагностики и лечения микроваскулярной дисфункции у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий

1.1 Необструктивное атеросклеротическое поражение коронарных артерий

На сегодняшний день ИБС является одной из основных причин потери трудоспособности и смертности, как в нашей стране, так и во всем мире [130]. По данным Федеральной службы государственной статистики, в Российской Федерации в период с января по декабрь 2020 года число умерших в трудоспособном возрасте мужчин (16-59 лет) и женщин (16-54 лет) от болезней системы кровообращения составило 167,9 случая на 100 тыс. населения. Из них 74,6 случаев на 100 тыс. населения (~44%) приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [172].

Ишемическая болезнь сердца – это заболевание миокарда, развивающееся в результате органического или функционального нарушения кровотока в коронарных артериях (КА). К органическим нарушениям относится развитие атеросклеротического поражения КА, к функциональным – вазоспастическое сужение коронарного русла или внутрисосудистый тромбоз [5,126,150].

В актуальной версии рекомендаций Европейского общества кардиологов (2019 г.) было введено понятие «хронических коронарных синдромов», которое включает в себя 6 подтипов коронарного синдрома: пациенты с подозрением на ИБС, пациенты с впервые возникшей сердечной недостаточностью и подозрением на ИБС, бессимптомные пациенты менее чем через год и более одного года после острого коронарного синдрома (ОКС), пациенты с вазоспастической или микрососудистой стенокардией, бессимптомные пациенты с подтвержденной ИБС [72,150]. В нашей стране в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества (2020 г.) сохранен термин стабильная ИБС [150].

В развитии ИБС и атеросклероза играют роль модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), по выраженности которых судят о вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС). Одним из основных звеньев этиопатогенеза ИБС и атеросклероза является нарушение физиологического баланса уровней липидов крови – дислипидемия [72,84].

Выраженные нарушения липидного обмена в печени и кровеносных сосудах являются пусковым механизмом в патогенезе атеросклероза: высокое содержание проатерогенных липопротеинов приводит к образованию атеросклеротических бляшек в аорте и ее ветвях. Отложение на стенках сосудов липидов в виде пятен и полосок в дальнейшем проходит несколько стадий морфологических изменений вплоть до фиброза и кальциноза, окончательно формируя атеросклеротическую бляшку [167]. Атеросклеротические бляшки вызывают сужение диаметра КА и затруднение обеспечения нормального кровоснабжения миокарда. По отношению к просвету КА стенозирование может быть, как обструктивным ($\geq 50\%$), так и необструктивным ($< 50\%$) [57].

На протяжении долгого периода времени медицинское сообщество считало необструктивное атеросклеротическое поражение КА благоприятным признаком с точки зрения течения заболевания, его возможных рисков и прогностической значимости. Однако по данным метаанализа, проведенного Huang F.Y. (2016 г.), включающего 48 исследований (64 905 пациентов), было установлено, что пациенты с необструктивным атеросклеротическим поражением КА имеют более высокий риск развития НССС, по сравнению с пациентами с неизменными КА (ОШ 3,17; ДИ 2,77-3,63; $p < 0,05$) [61]. За последние несколько лет ряд клинических исследований подтвердили, что даже несмотря на отсутствие обструкции коронарного русла $\geq 50\%$, данная группа пациентов имеет высокую вероятность развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, внезапной сердечной смерти и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [57,123,134].

По данным проекта Women's Ischemia Syndrome Evaluation (2017 г.), частота наступления сердечной смерти у женщин в десятилетнем периоде наблюдения составляла 11% при необструктивном атеросклеротическом процессе и 6% - на фоне неизменных КА [69].

Во многих регистрах документально подтверждено, что позднее начало лечения пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА является максимально затратным для государственных систем здравоохранения, что связано в основном с частыми госпитализациями по поводу прогрессирования ИБС, с декомпенсацией ХСН и необходимостью проведения более дорогостоящего лечения (в том числе реваскуляризации миокарда путем чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования [35,92]. В настоящее время в нашей стране, как и во многих развитых странах мира, взят курс на обеспечение персонализированного подхода в медицине, с этой точки зрения к пациентам с необструктивным атеросклеротическим поражением КА необходимо относиться весьма настороженно и искать новые пути стратификации риска и предупреждения развития НССС на более ранних этапах развития заболевания.

Рабочая группа Европейского общества кардиологов предполагает, что у 2/3 пациентов с жалобами на боли в сердце, одышку при физических нагрузках и необструктивным атеросклеротическим поражением КА прогрессирование ИБС и развитие НССС может быть обусловлено нарушениями на уровне микроциркуляторного русла (МЦР) [102]. В связи с этим появляется необходимость уделять внимание не только анатомической оценке коронарного русла, но и углубленному изучению механизмов развития и прогрессирования ИБС. В настоящее время появились новые и усовершенствованные методы диагностики микроваскулярной дисфункции (МД), использование которых в будущем поможет проводить дополнительную селекцию и выделять пациентов повышенного риска.

1.2 Микроваскулярная дисфункция

Микроваскулярная дисфункция (МД) – это клинический синдром, характеризующийся структурными и функциональными нарушениями МЦР вследствие неадекватной регуляции сосудистого тонуса [38].

Коронарные артерии имеют диаметр >500 мкм и являются проводниками, по которым движется кровь, в то время как МЦР обеспечивает основное поступление крови в ткани и органы, в том числе в миокард. К сосудам МЦР относятся преартериолы (диаметр 100-500 мкм), артериолы (диаметр 10-100 мкм) и капилляры (диаметр 5-10 мкм), основной задачей которых является перфузия (кровенаполнение) и уравновешенное перераспределение крови по организму [38]. В состоянии функционального покоя до 75% кислорода поступает из крови в миокард ЛЖ, следовательно, увеличение физиологической потребности в кислороде во время физической нагрузки, стресса и т.п. должно сопровождаться увеличением объема поступающей крови за счет расширения диаметра сосудов и увеличения скорости кровотока [38,57,122,123].

При МД развивается дисбаланс между вазодилатационными и вазоконстрикторными механизмами регуляции сосудистой стенки, который представляет собой снижение эндотелий-зависимой вазодилатации и усиление вазоконстриктивного эффекта [38,102,176], вследствие чего сосуды МЦР не способны расширяться и увеличивать миокардиальный кровоток для удовлетворения имеющейся потребности миокарда ЛЖ в кислороде [38]. В дальнейшем это инициирует развитие ишемического каскада и появление клинических симптомов ишемии – типичной или атипичной стенокардии, одышки при физической нагрузке [117,134].

В настоящее время этиология и патогенез коронарной МД до конца не изучены. Предполагают, что немаловажную роль в патогенезе МД играют классические факторы риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [102,116,122,123,176]. По данным метаанализа Huang F.Y. (2016 г.), среди пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА наблюдается

высокая частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ) (57,1%), дислипидемии (ДЛП) (56,7%), курения (34,1%), отягощенной наследственности по ССЗ (24,5%), сахарного диабета (СД) (21,8%) и др. [61]. Кроме этого, причинами МД могут быть ряд других клинических заболеваний: ожирение, стеноз аортального клапана, хроническая болезнь почек (ХБП), хронические системные воспалительные и аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз и т.д.) [103,134].

Считается, что факторы риска выступают катализаторами для развития окислительного стресса, который ведет к снижению биодоступности оксида азота (NO), повышению концентрации свободных радикалов и молекул клеток адгезии, вследствие чего усиливается вазоконстриктивное действие эндотелина-1, простагландина H₂, тромбоксана A₂ и ослабляется эндотелий-зависимая вазодилатация [61,102]. В развитии окислительного стресса могут играть роль и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и увеличение продукции адипоцитами провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли) и адипокинов (лептин, адипонектин, резистин, висфатин), и высокое содержание свободных жирных кислот, и активация гликолиза, полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы [58,102,166].

Дислипидемия (ДЛП) и гиперхолестеринемия (ГХС) являются одними из основных факторов риска развития ИБС. Известно, что этиологическим и патогенетическим фактором развития атеросклероза в кровеносных сосудах является повышенная концентрация в организме проатерогенных холестерина: общего холестерина (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и других содержащих аполипопротеин В (апоВ) холестеринах [84]. Уровень проатерогенных холестерина косвенно отражает показатель холестерин не-липопротеины высокой плотности (ХС не-ЛВП), который рассчитывают по формуле: $ХС\ не-ЛВП = ОХС - ХС\ ЛВП$ [84]. В нескольких работах была показана сильная корреляция показателей ХС ЛНП, ХС не-ЛВП и апоВ и их высокое прогностическое значение по оценке риска развития НССС [51,54,132,133].

Выраженные метаболические нарушения обмена холестерина приводят к образованию атеросклеротических бляшек (АБ) в кровеносных сосудах, и в дальнейшем ухудшают качество жизни пациентов и прогноз. При ДЛП и ГХС в несколько раз повышается риск развития обструктивного поражения КА и НССС [72]. За последние несколько лет результаты крупных клинических исследований продемонстрировали, что на фоне приема липидснижающих препаратов снижается концентрация ХС ЛНП и улучшается прогноз и качество жизни пациентов [23,42,84,125].

Предполагают, что высокое содержание ХС ЛНП приводит к их инфильтрации на стенках сосудов, в дальнейшем происходит миграция и пролиферация макрофагов и Т-лимфоцитов, что инициирует развитие провоспалительной реакции, снижение биодоступности оксида азота и, как следствие, манифестацию эндотелиальной дисфункции [74,103].

Стоит отметить, что и структурные изменения ЛЖ под воздействием ФР ССЗ играют свою роль в развитии МД: ремоделирование и повышение сопротивления сосудов приводит к утолщению интимы и медианной стенки артерий, вследствие чего развивается гипертрофия и фиброз гладкомышечных клеток, при этом возрастающая гемодинамическая нагрузка потенцирует разрежение МЦР и нарушение нормальной вазодилатации [134].

До сих пор остается неизвестным, какой из ФР ССЗ является основополагающей причиной при развитии МД, однако необходимо принимать во внимание, что в реальной клинической практике редко можно встретить пациентов с наличием всего лишь одного ФР ССЗ, поэтому, вероятнее всего, патофизиологическими причинами развития МД является сочетание патологий.

До 2013 г. для определения клинического состояния, подразумевающего наличие признаков стенокардии и необструктивного атеросклеротического поражения КА, использовался термин «кардиальный синдром X», хотя, несмотря на это, признавалось, что номенклатура была неоднозначной и универсального понятия не существовало [154].

В настоящее время клиническое состояние, вызванное микроваскулярной дисфункцией, принято называть «микроваскулярной стенокардией» [174,176], которая входит в классификацию возможных типов течения хронических коронарных синдромов по последней версии клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов (2019 г.) [72]. В соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра «микроваскулярная стенокардия» относится к коду I20.8 «Другие формы стенокардии».

В 2018 г. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group опубликовали обновленные клинические критерии МД, которые включают в себя: 1. клинические симптомы, указывающие на ишемию миокарда (стенокардия напряжения или ее эквивалент – одышка при физической нагрузке); 2. объективное подтверждение ишемии миокарда (проведение нагрузочных и фармакологических стресс-тестов или ишемические изменения на электрокардиограмме во время приступа); 3. отсутствие обструктивного атеросклеротического поражения КА (стенозов КА $\geq 50\%$) и/или фракционный резерв кровотока $>0,80$; 4. Признаки нарушения коронарной микроциркуляции (сниженный резерв миокардиального кровотока $\leq 2,0-2,5$, подтверждение микроваскулярного спазма, индекс микрососудистого сопротивления >25 , феномен коронарного замедления кровотока >25). Для постановки диагноза требуется наличие всех четырех критериев [101].

Padro T. (2020 г.) представили новую версию клинической классификации МД в зависимости от фенотипа и тяжести ИБС: 1. МД при хроническом коронарном синдроме; 2. МД при остром коронарном синдроме; 3. МД при реваскуляризации после инфаркта миокарда; 4. МД при неизменных коронарных артериях [103]. Существует упрощенный вариант классификации МД в зависимости от тяжести атеросклероза КА: 1. МД при неизменных КА; 2. МД при необструктивном поражении КА ($<50\%$); 3. МД при обструктивном поражении КА ($\geq 50\%$) [122].

Микроваскулярная дисфункция, как и необструктивное атеросклеротическое поражение КА, на протяжении нескольких десятилетий

считалась, скорее, благоприятным состоянием с точки зрения течения и прогноза заболевания. Однако за последние 20 лет появились работы, демонстрирующие, что и на фоне МД нередко регистрируются жизнеугрожающие НССС. По данным метаанализа, проведенному Kelshiker М.А. (2022 г.) с соавторами, включающего 79 исследований (59 740 пациентов), было установлено, что сниженный резерв миокардиального кровотока, определенный инвазивными или неинвазивными методиками, на фоне подтвержденного отсутствия обструктивного атеросклеротического поражения КА, ассоциирован с высокой частотой смертности (ОШ 5,44; ДИ 3,78-7,83; $p < 0,05$) и другими НССС (ОШ 3,56; ДИ 2,14-5,90; $p < 0,05$) [68].

1.3 Современные методы диагностики микроваскулярной дисфункции

По статистическим данным примерно двое из пяти пациентов с подозрением на ИБС не имеют обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий и в большинстве случаев их состояние обусловлено нарушениями на микроциркуляторном уровне, т.е. наличием МД [18].

В связи с отсутствием утвержденных клинических рекомендаций по диагностике и лечению МД, пациенты с данным клиническим состоянием могут оставаться недообследованными или, что более тревожно, с отвергнутым диагнозом ИБС. Вносит свой вклад в эту проблему и устоявшееся мнение среди врачей первичного звена о том, что необструктивные атеросклеротические бляшки не несут в себе опасности для жизни пациента. При этом обследование пациента может закончиться на этапе перфузионной сцинтиграфии миокарда (ПСМ), по результатам которой возможны два варианта клинических сценариев: обнаружение признаков стресс-индуцированной ишемии миокарда или отсутствие нарушений миокардиальной перфузии. Оба сценария, к сожалению, могут быть интерпретированы не в пользу пациента. В первом клиническом случае результат ПСМ могут посчитать ложноположительными, так как у пациента не обнаружена тяжелая обструкция коронарного русла [97,122], во втором случае – не учесть тот факт, что МД при необструктивном

атеросклеротическом поражении КА зачастую может не вызывать нарушений миокардиальной перфузии при полуколичественной оценке, которую применяют во время обработки данных ПСМ [80]. В обоих вариантах требуется дополнительная инвазивная или неинвазивная оценка состояния МЦР, в целях дообследования и выявления наличия МД, при этом выбор методики зависит от доступности и оснащенности медицинских учреждений [18].

В настоящее время для диагностики функционального состояния МЦР доступны как инвазивные методики, так и новейшие неинвазивные методы исследования [101]. Игнорирование дополнительного обследования пациента для установки настоящей причины боли в груди или одышки, может привести в дальнейшем к развитию НССС, что влечет за собой необходимость в более дорогостоящем и высокотехнологичном лечении, а также к возможному летальному исходу или ухудшению качества жизни, которые можно было предотвратить на более ранних этапах развития болезни.

Инвазивная диагностика МД представляет собой интракоронарную оценку функционального состояния сосудов МЦР, которую возможно выполнить в процессе проведения инвазивной коронароангиографии. В настоящее время применяются измерения инвазивного резерва миокардиального кровотока (РМК), индекса микрососудистого сопротивления (ИМС), фракционного резерва кровотока (ФРК) и мгновенного резерва кровотока (МРК) [122].

Инвазивный РМК измеряют посредством введения интракоронарного проводника с доплеровским наконечником для измерения скорости коронарного кровотока во время гиперемии, вызванной фармакологическим стресс-агентом (аденозин), и в состоянии функционального покоя [122]. В исследовании Repine S.J. (2010 г.) показали, что в периоде наблюдения 5,4 года (n=189) инвазивный РМК являлся значимым предиктором развития НССС (смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, прогрессирование сердечной недостаточности): 26,7% при инвазивном РМК <2,32 против 12,2% при инвазивном РМК \geq 2,32 у женщин с необструктивным атеросклеротическим поражением КА [108].

Индекс микрососудистого сопротивления измеряют комбинированным интракоронарным проводником с датчиками давления и температуры, и представляет собой отношение дистального давления в КА к значению среднего времени кровотока во время гиперемии [122]. В исследовании Lee J.M. (2016 г.) (n=313) высокий ИМС >23 являлся значимым предиктором развития НССС у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА [77].

Фракционный резерв кровотока является показателем проходимости коронарного русла, представляет собой отношение давления в КА дистальнее локализации стенозируемого участка артерии и давлением в аорте во время гиперемии [122]. Измерение ФРК входит в рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома (2019 г.) и реваскуляризации миокарда (2018 г.), а также Российского кардиологического общества (2020 г.), как метод, на основании которого принимают решение о необходимости реваскуляризации миокарда ЛЖ [72,98,150]. Крупное многоцентровое исследование (n=1005) показало, что измерение ФРК для принятия решения о проведении ангиопластики со стентированием снижает частоту НССС в течение первого года наблюдения [128]. В связи с этим ФРК в основном используют перед реваскуляризацией миокарда ЛЖ у пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением КА.

Мгновенный резерв кровотока представляет собой индекс тяжести стеноза КА, рассчитанный по давлению во время диастолы без введения стресс-агентов [122]. Данный индекс имеет высокие ассоциации с ФРК и применяют с теми же целями [29,48].

Сосуды МЦР имеют достаточно малый диаметр в поперечном сечении (преартериолы (диаметр 100-500 мкм), артериолы (диаметр 10-100 мкм) и капилляры (диаметр 5-10 мкм)), в связи с этим ни одна из лучевых и ультразвуковых методик, которые применяют в кардиологии на сегодняшний день, не позволяет оценить структурное строение стенки этих сосудов [38,101]. Однако в настоящее время появился ряд неинвазивных диагностических методов исследования, которые при расширении стандартного протокола обследования

позволяют оценить в абсолютном количественном выражении значения миокардиального кровотока и резерва миокардиального кровотока: трансторакальная стресс-эхокардиография с доплерографией, мультиспиральная компьютерная томография сердца, магнитно-резонансная томография сердца, радионуклидные методы исследования (позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОФЭКТ)) [18,38,122].

Трансторакальная эхокардиография с доплерографией является распространенным ультразвуковым методом кардиовизуализации, позволяющим получить информацию об анатомическом и функциональном строении всех отделов сердца и клапанного аппарата. Использование протокола стресс-эхокардиографии открыло возможности для оценки резерва миокардиального кровотока (РМК), который представляет собой отношение скорости максимального диастолического кровотока при гиперемии к кровотоку в состоянии функционального покоя [18]. Для проведения нагрузочной пробы чаще всего применяют стресс-агенты: аденозин, дипиридамола, регаденозон [25,44,135,153]. В качестве порогового значения для подтверждения МД используют $РМК \leq 2,0-2,5$, однако общепринятой нормы нет [101].

Несмотря на то, что трансторакальная стресс-эхокардиография с доплерографией является относительно недорогим, легкодоступным и неионизирующим методом обследования, существует ряд ограничений: прямая зависимость от опыта врача, выполняющего процедуру (операторзависимость), и от качества акустического окна (не подходит для обследования пациентов с высокой степенью ожирения, эмфиземой), определение РМК удается выполнить только в бассейнах проксимального сегмента передней нисходящей КА и дистального сегмента правой КА [18,122].

В исследовании Gan L.M. (2017 г.) установлено, что в периоде наблюдения 4,5 лет (n=371) частота НССС у пациентов с признаками ишемии, по данным ПСМ, и сниженным РМК $< 2,0$, по данным стресс-эхокардиографии, составила 46,5%, у пациентов без ишемии, но со сниженным РМК - 24,2%, у пациентов без

ишемии и с нормальным РМК - 7,5%, данное исследование показало, что РМК являлся значимым предиктором риска развития НССС [44].

Мультиспиральная компьютерная томография сердца – коронарная ангиография (МСКТ-КГ) – является хорошо зарекомендовавшим себя рентгенологическим методом анатомической оценки коронарного русла, при котором удается визуализировать сосудистые бассейны правой и левой КА: структуру и локализацию атеросклеротических бляшек (АБ), степень стенозирования КА. В данный момент МСКТ-КГ входит в европейские и российские клинические рекомендации в качестве начального метода диагностики пациентов с подозрением на ИБС [72,150].

В настоящее время доступны технологии, позволяющие определять посредством компьютерных томографов функциональное состояние МЦР – миокардильную перфузию, величину миокардиального кровотока (МК) и РМК [19,59].

Преимуществом данного метода считается возможность одномоментной анатомической и функциональной оценки КА с высоким пространственным разрешением, во время прохождения первого болюса контрастного вещества выполняется динамическая запись изображений для оценки перфузии, МК и РМК, затем проводят стандартную КТ-коронарографию [13]. Однако недостатком данного метода является высокая доза ионизирующего излучения [18,122]. На сегодняшний день опубликовано ограниченное количество работ по оценке МК и РМК методом МСКТ-КГ.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением является одним из наиболее информативных методов кардиовизуализации для оценки структуры и повреждения миокарда ЛЖ и включена в рекомендации Европейского общества кардиологов (2021 г.) по ведению пациентов с острым коронарным синдром [24]. Однако в последнее время появились данные, что высокое пространственное разрешение МР-томографов позволяет получать информацию о состоянии миокардильной перфузии, МК и РМК аналогично позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) миокарда [122,135]. Протокол

исследования также включает в себя два этапа: проведение исследования в состоянии функционального покоя и фармакологического стресс-теста, которые проводят после внутривенного введения контрастного вещества на основе гадолиния [38,122].

Главными преимуществами данной методики являются высокое пространственное разрешение, отсутствие ионизирующего облучения, а также комплексная анатомо-функциональная оценка миокарда ЛЖ [122]. Но МРТ, также, как и другие методы кардиовизуализации, имеет ряд недостатков: сложная постпроцессинговая обработка результатов, высокая стоимость исследования и нефротоксичность контрастных веществ на основе гадолиния [38,122].

В прогностическом исследовании женщин с необструктивным атеросклеротическим поражением КА (n=100) в периоде наблюдения 34±16 месяцев сниженный РМК, определенный методом МРТ сердца, являлся значимым предиктором в аспекте развития НССС [33].

В настоящее время радионуклидные методы исследования (ПЭТ и ОФЭКТ миокарда) являются хорошо зарекомендовавшими себя процедурами для идентификации ишемии миокарда ЛЖ, которые входят в последние рекомендации Европейского общества кардиологов (2019 г.) и Российского кардиологического общества (2020 г.) [72,150].

На сегодняшний день были проведены исследования, которые показали, что ишемия миокарда может развиваться не только при тяжелой обструкции коронарного русла, но и при диффузном необструктивном атеросклеротическом поражении КА или на фоне неизмененных КА [26,46]. В таких случаях Crea F. (2014 г.) предположили, что МД имеет важную роль в патогенезе ИБС [26]. Однако, как было описано выше, при МД на фоне необструктивного атеросклеротического поражения КА, на ранних стадиях заболевания не всегда формируется дефицит миокардильной перфузии [80]. Это является ключевым недостатком полуколичественного метода перфузионной сцинтиграфии миокарда (ПСМ) для диагностики МД. Однако развитие технологий дало возможность усовершенствовать методики ПЭТ и ОФЭКТ, расширить протокол исследований

и позволить использовать данные методы исследования для неинвазивной идентификации МД [123].

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) является одним из наиболее валидизированных, информативных и обоснованных, с точки зрения физиологии коронарного кровообращения, методов диагностики МД, который используется на протяжении более 30 лет [72,123]. В результате постпроцессинговой обработки удается получить не только полуколичественные данные о состоянии миокардиальной перфузии, но и количественные глобальные и регионарные значения миокардиального кровотока при фармакологической нагрузке (стресс-МК) и в состоянии функционального покоя (покой-МК), выраженные в абсолютных значениях (мл/мин/г). Это позволяет рассчитать показатель резерва миокардиального кровотока (РМК) [32,72,123,143,155,159,168]. ПЭТ исследование проводится по однодневному протоколу «покой-нагрузка». Самыми распространенными радиофармацевтическими индикаторами являются препараты на основе ^{15}O -H $_2\text{O}$, ^{13}N -аммония или ^{82}Rb рубидия, накопление которых в миокарде ЛЖ имеет сильную зависимость от объемной скорости МК [94]. Для проведения фармакологической нагрузочной пробы чаще всего применяют стресс-агенты: аденозин, дипиридамола, регаденозон [38].

Клинические исследования показали высокие показатели диагностической точности ПЭТ в определении обструктивного атеросклеротического поражения КА как при сравнении с инвазивной ангиографической оценкой степени стенозирования коронарного русла, так и с результатами определения ФРК [16,71,151,152]. В ряде работ были продемонстрированы высокие значения прогностической точности ПЭТ в аспекте развития НССС [16,37,52,90,148]. Однако РМК может отражать не только гемодинамическую значимость стенозов КА, но и изолированную МД у пациентов с диффузным необструктивным атеросклеротическим поражением КА [76,123]. Значение ПЭТ при обследовании пациентов с МД и необструктивным атеросклеротическим поражением КА представлено в ряде обзоров и метаанализов [103,117,122,134].

На сегодняшний день стоит вопрос о правильной классификации пациентов по значению РМК, по данным неинвазивных методов исследования. Согласно клиническим критериям, описанным Ong P. (2015 г.), для подтверждения МД необходимы значения РМК $\leq 2,0-2,5$, в зависимости от используемого метода диагностики [101]. Однако для радионуклидных методов исследования (ПЭТ, ОФЭКТ) необходимы самостоятельные и общепринятые критерии нормы, поскольку существует значимая вариабельность интерпретации полученных данных.

В многоцентровом исследовании Murthy V. (2011 г.) (n=2783) пациентов разделили по значению РМК на группы низкого (РМК $>2,0$), пограничного (РМК=1,5-2,0) и высокого риска (РМК $<1,5$), по данным ПЭТ с ^{82}Ru . В прогностическом исследовании в периоде наблюдения 1,4 (0,7-3,2) лет было установлено, что пациенты с РМК $<1,5$ имели высокие показатели смертности от ССЗ 4,5-9,1%, в отличие от пациентов с РМК $>2,0$ – 0,1-2,2%. При этом пациенты пограничного риска имели достаточно высокие показатели смертности 1,8-4,2% в сравнении с пациентами с нормальными значениями РМК [91]. В следующих работах данная группа исследователей установили, что МД широко распространена у пациентов с подозрением на ИБС, а РМК $<1,6$ является независимым предиктором развития НССС, несмотря на наличие обструктивного атеросклеротического поражения и степени кальциноза КА [92,124].

В то же время, широкое использование ПЭТ для оценки МК и РМК ограничено высокой стоимостью исследования, организационной сложностью и низкой доступностью кардиологических ПЭТ исследований [34]. В частности, для этого необходимо наличие циклотрона и ПЭТ-сканера, расположенных в одном медицинском учреждении, так как радионуклидные индикаторы имеют короткие периоды полураспада. Даже в странах Северной Америки и Европы эта технология доступна далеко не в каждой специализированной кардиологической клинике. В Российской Федерации существует всего два центра, где проводятся ПЭТ-исследования МК и РМК – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева»

Минздрава России (г. Москва) и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург). Решением этой проблемы может стать широкое внедрение применения динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) миокарда, выполненной на гамма-камерах с высокочувствительными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридными детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride detectors, CZT-детекторы).

С 2009 года в клинической практике используются гамма-камеры нового поколения, оснащенные CZT-детекторами, которые позволяют, подобно ПЭТ, проводить динамические исследования в томографическом режиме, что является обязательным условием для определения МК и РМК [143,161,162]. Данная технология позволяет сократить время исследования до 3 минут и снизить лучевую нагрузку до 1 мЗв на пациента, при этом получать сцинтиграфические изображения достаточно высокого качества [62].

Самым распространенным радионуклидом для проведения динамической ОФЭКТ миокарда является ^{99m}Tc , он характеризуется коротким периодом полураспада (6 часов) и моноэнергетическим спектром излучения гамма-квантов (140 кэВ). Для его производства используют молибденовые генераторы, в которых при распаде ^{99}Mo и элюирования удается получить стерильный раствор натрия пертехнетата ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$), из которого при помощи специальных реагентов готовят радиофармацевтические препараты для кардиологических исследований. Самыми распространенными радиофармацевтическими препаратами для проведения ОФЭКТ миокарда являются ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изотнитрил (^{99m}Tc -МИБИ) и ^{99m}Tc -тетрофосмин. В странах Северной Америки и Европы для проведения фармакологической нагрузочной пробы чаще всего применяют стресс-агенты: аденозин, дипиридабол, регаденозон, которые способны увеличивать МК по механизму эндотелий-зависимой вазодилатации в 3-4 раза [38,56]. В России аденозин и регаденозон относятся к незарегистрированным препаратам. Поэтому в нашей стране используют

аденозинтрифосфат в дозировке 140-160 мкг/кг/мин, который вводят внутривенно в течение 4 или 6 минут [143].

За последнее десятилетие проводился ряд клинических исследований, посвященных изучению состояния МК и РМК, полученных методом динамической ОФЭКТ миокарда на гамма-камерах с CZT-детекторами, в зависимости от степени тяжести атеросклеротического поражения КА. Ранее было установлено, что пациенты с обструктивным атеросклеротическим поражением КА имеют более низкие значения стресс-МК и РМК, по данным динамической ОФЭКТ миокарда [14,30]. Также получены данные о высокой ассоциации показателей МК и РМК с характеристиками инвазивной коронарной ангиографии, в том числе с ФРК, который на сегодняшний день является «золотым стандартом» для оценки функциональной значимости стенозов у пациентов с многососудистым обструктивным атеросклеротическим поражением КА, что подтвердило диагностическую ценность динамической ОФЭКТ миокарда в идентификации гемодинамически значимых стенозов КА [2,17,53,141,142,160]. На сегодняшний день были получены данные о том, что определение показателей МК и РМК методом динамической ОФЭКТ миокарда можно использовать как альтернативный подход более дорогостоящей процедуре ПЭТ миокарда [2,47,100,136].

Аналогично ПЭТ миокарда, нормальные показатели МК и РМК, определенные методом динамической ОФЭКТ, к настоящему времени не стандартизированы. В работах встречается достаточно большой диапазон получаемых значений РМК от 1,2 до 4,5 и нет единого мнения какое значение является пороговым [14,30,142]. В исследовании под руководством д.м.н. Завадовского К.В. (НИИ Кардиологии Томского НИМЦ) предикторами многососудистого атеросклеротического поражения КА были значения стресс-МК $<1,57$ мл/мин/г и РМК $<1,91$, по данным динамической ОФЭКТ миокарда, выполненной на гамма-камере с CZT-детекторами [142].

При этом работ, посвященных отдельному исследованию МК и РМК методом динамической ОФЭКТ миокарда у пациентов с необструктивным

атеросклеротическим поражением КА и с низким сердечно-сосудистым риском, практически нет. Часто данная когорта пациентов используется в исследованиях в качестве группы контроля или сравнения. При этом характеризуется малым количеством человек, включенных в нее.

Таким образом, анализ современной литературы показал, что в настоящее время существует дефицит данных об оценке МК и РМК, определенных с помощью динамической ОФЭКТ миокарда, у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА, в том числе в зависимости от факторов риска ССЗ, липидного профиля, получаемой лекарственной терапии и структуры атеросклеротических бляшек.

1.4 Современные методы кардиовизуализации в оценке показателей миокардиальной перфузии, кровотока и резерва у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий

На сегодняшний день микроваскулярная дисфункция считается мультифакториальным состоянием. В связи с этим за последние 25-30 лет проводились научные исследования, посвященные оценке миокардиальной перфузии, МК и РМК, поиску значимых ассоциаций этих показателей с ФР ССЗ или сопутствующими клиническими состояниями, а также прогностической значимости показателей МД.

В работе Gimelli A. (2017 г.) (n=195), по данным ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-тетрофосмином, было продемонстрировано, что пациенты с необструктивным атеросклеротическим поражением КА (20-50%) имеют неоднородный характер распределения радионуклидного индикатора в миокарде ЛЖ и более высокие значения индекса нарушения миокардиальной перфузии при нагрузке – Summed Stress Score (SSS), 4±4 против 3±3, по сравнению с пациентами без атеросклероза и с минимальной степенью стенозирования КА (<20%) [46]. Дополнительно к стандартным индексам ОФЭКТ исследователи проанализировали постстрессовую пиковую скорость наполнения ЛЖ, которая у пациентов со стенозами 20-50% был

значимо ниже $2,5 \pm 0,9$ против $2,9 \pm 0,8$, и имела обратную отрицательную ассоциацию с SSS ($\rho = -0,36$); данный показатель можно рассматривать как ранний прогностический признак манифестации диастолической дисфункции ЛЖ [46]. Исследование Nitta K. (2020 г.) показали аналогичные результаты – ассоциацию постстрессовой пиковой скорости наполнения ЛЖ с SSS ($\rho = -0,22$), кроме того, данный индекс был признан значимым независимым предиктором развития ишемии миокарда ЛЖ [99].

Как известно, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует ремоделированию и повышению сопротивления кровеносных сосудов, что приводит к структурным изменениям гладкомышечного матрикса и разрежению МЦР [134]. Вероятно, в связи с этим пациенты с резистентной АГ имели более низкие значения стресс-МК $2,18 \pm 0,81$ против $2,71 \pm 0,77$ мл/мин/г и РМК $2,16 \pm 0,65$ против $2,71 \pm 0,68$, по данным ПЭТ с ^{82}Rb , по сравнению с пациентами с контролируемой АГ. При этом в динамике наблюдения в течение 38 месяцев ($n=517$) сниженный РМК ($<2,0$) являлся независимым предиктором развития НССС [45].

В проспективном многоцентровом исследовании ($n=400$) Zellweger M. (2017 г.) по данным ОФЭКТ миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Сестамиби показали, что мужской пол, стаж СД, атеросклероз периферических артерий, курение, повышенное систолическое артериальное давление и повышенное содержание N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида, являлись независимыми предикторами наличия выраженной ишемии миокарда ЛЖ ($>10\%$) у асимптомных пациентов [144]. Недавно Assante R. (2021 г.) ($n=902$) установили, что пациенты с СД 2 типа, без скинтиграфических признаков ишемии и необструктивным атеросклеротическим поражением КА, по сравнению с пациентами без СД в анамнезе, имели более низкие значения стресс-МК $2,52 \pm 0,80$ против $2,80 \pm 0,79$ мл/мин/г и РМК $2,46 \pm 0,70$ против $2,68 \pm 0,71$ по данным ПЭТ с ^{82}Rb . Также было установлено, что пациенты с СД в 27% случаев имели сниженный РМК ($<2,0$) по сравнению с 17% в группе без СД. При этом в периоде наблюдения 44 (4; 106) месяцев РМК $<2,0$, возраст и индекс массы тела являлись

независимыми предикторами развития НССС у пациентов с СД [6]. Результаты данной работы дают основание предположить, что гипергликемия, присущая СД, может играть роль в патогенезе МД.

В одноцентровом исследовании (n=827) Вајај N. (2018 г.) было продемонстрировано, что пациенты без установленного диагноза ИБС с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения имели более низкие значения стресс-МК 2,0 (1,5;2,6) против 2,5 (1,9; 3,1) мл/мин/г и РМК 2,0 (1,5; 2,5) против 2,1 (1,7; 2,6) по данным ПЭТ с ^{82}Rb или ^{13}N -аммонием. Дополнительно исследователи анализировали коронарное сосудистое сопротивление при нагрузке (отношение артериального давления к РМК), которое было выше у пациентов с ожирением 45,4 (35,3; 61,7) против 36,0 (27,3; 46,0) мм. В периоде наблюдения 5,6 (3,9;7,1) лет сниженный РМК (<1,7) был ассоциирован с высоким значением индекса массы тела (≥ 30 кг/м²) и являлся сильным и независимым предиктором развития НССС [10]. Известно, что при ожирении увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов и адипокинов за счет увеличения их продукции адипоцитами, что также является составной частью патогенеза оксидативного стресса, и, как следствие, МД [58].

Курение тоже может быть причиной развития МД за счет нарушения функции транспортного фермента Na^+/K^+ АТФ-азы и вызывать значимое снижение РМК независимо от количественного содержания никотина в сигаретах [64]. В небольшом исследовании (n=19) было показано, что курящие бессимптомные пациенты, по данным ПЭТ с ^{15}O -H₂O, могут иметь на 21% более низкий РМК по сравнению с контрольной группой $3,8 \pm 0,6$ против $4,6 \pm 0,9$ [65]. При этом при прекращении курения (n=30) может наблюдаться стойкое изменение РМК в лучшую сторону при проведении холодной пробы с $0,90 \pm 0,19$ до $1,02 \pm 0,22$ через один месяц и до $1,04 \pm 0,18$ через 6 месяцев [88].

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) – это клинический синдром, включающий в себя типичные симптомы и объективные признаки ХСН на фоне сохраненной фракции выброса ЛЖ ($\geq 50\%$) и повышения уровня NT-proBNP. Кроме этого, обязательными критериями

являются структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ или расширение левого предсердия) и/или диастолическая дисфункция, по данным эхокардиографии [147]. Ряд исследований показали, что коронарная микроваскулярная дисфункция может играть важную роль в патофизиологии ХСНсФВ [109,127]. В исследовании Shah S.J. (2019 г.) установили, высокую распространенность МД среди пациентов с ХСНсФВ без обструктивной ИБС и показали наличие взаимосвязи РМК, по данным стресс-ЭХОКГ, с системной эндотелиальной дисфункцией (индекс реактивной гиперемии, соотношение альбумина-креатинина в моче), а также маркерами тяжести сердечной недостаточности (NT-proBNP и дисфункция правого желудочка) [119]. В одноцентровом исследовании Taqueti V.R. (2017 г.) (n=329) сниженный РМК <1,6, по данным ПЭТ с ^{82}Rb или ^{13}N -аммонием при необструктивном атеросклеротическом поражении КА чаще встречался у женщин – 70,4% против 37,1% у мужчин, при этом при сниженном РМК чаще наблюдалось развитие НССС в периоде наблюдения 3,0 (1,7; 4,4) года, что было ассоциировано с ФР ССЗ: ожирение, СД, АГ и наличием хронической сердечной недостаточности с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) [123]. В одноцентровом исследовании (n=194) Zhou W. (2020 г.) продемонстрировали, что РМК <1,8, по данным ПЭТ с ^{82}Rb или ^{13}N -аммонием, наличие структурных изменений сердца (гипертрофия ЛЖ) и диастолической дисфункции связано с ухудшением прогноза и качеством жизни пациентов; в свою очередь РМК имел обратную отрицательную корреляционную взаимосвязь с N-терминальным фрагментом мозгового натрийуретического пептида ($\rho=-0,29$) [147]. Стоит отметить, что это имело значение у группы пациентов с адаптивным ремоделированием ЛЖ, подтверждая прогностическую роль показателей ПЭТ до развития дезадаптивных нарушений [147].

В одноцентровом исследовании Vajaj N. (2020 г.) (n=352) продемонстрировали, что пациенты с хронической болезнью почек (3 стадии и выше, скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м²) и без явных признаков ишемии миокарда, по сравнению с пациентами со скоростью клубочковой фильтрации >60 мл/мин/1,73м², имели более низкие значения стресс-

МК - 1,7 (1,2; 2,2) против 2,1 (1,6; 2,7) мл/мин/г и РМК 1,5 (1,3;2,1) против 1,9 (1,5; 2,5) по данным ПЭТ с ^{82}Rb или ^{13}N -аммонием, при этом РМК имел прямую ассоциацию со скоростью клубочковой фильтрации ($\rho=0,26$) и отрицательную обратную взаимосвязь с N-терминальным фрагментом мозгового натрийуретического пептида ($\rho=-0,34$), а значение РМК $<1,5$ было предиктором развития НССС в периоде наблюдения 4,4 (1,2; 7,7) лет [11]. Данное исследование тесно связано с двумя клиническими состояниями, развивающимися из-за наличия у пациентов АГ – хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, патогенез которых связан с прогрессированием АГ.

В одноцентровом исследовании Zhou W. (2021 г.) (n=43) показали, что сниженный РМК, определенный методом ПЭТ с ^{82}Rb или ^{13}N -аммонием, также коррелировал с тяжестью стенозирования аортального клапана, степенью ремоделирования ЛЖ и глобальной продольной деформацией ЛЖ, по данным эхокардиографии, а также являлся независимым предиктором развития НССС [146]. Это, вероятно, связано со снижением давления на аортальном клапане, замедленным расслаблением и структурными изменениями ЛЖ.

На сегодняшний день крайне мало проводили исследований свертывающей системы крови в аспекте взаимосвязи со сцинтиграфическими показателями МД. В исследовании Naya M. (2007 г.) ингибитор активатора плазминогена 1 имел обратную отрицательную ассоциацию с РМК, по данным ПЭТ с ^{15}O -H₂O, у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией [95]. В исследовании Schroder J. (2018 г.) проводили поиск ассоциаций показателей ПЭТ с ^{82}Rb со специфическими биомаркерами у женщин с необструктивным атеросклеротическим поражением КА и установили наличие обратной отрицательной взаимосвязи средней силы РМК с тканевым активатором плазминогена и фактором Виллебранда, что позволяет предположить, что изменения системы гемостаза может влиять на состояние микроциркуляторного русла [118].

Из вышеперечисленных исследований можно сделать вывод, что МД широко распространена у пациентов с классическими ФР ССЗ на фоне

необструктивного атеросклеротического поражения КА и может являться предиктором развития НССС и ухудшения качества жизни.

Дислипидемия и гиперхолестеринемия являются одними из основных факторов риска развития атеросклеротического поражения КА и могут играть свою роль в формировании МД. В нашей стране оценкой состояния миокардиальной перфузии ЛЖ, по данным ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ, у пациентов с семейной ГХС занималась научная группа исследователей Национального медицинского исследовательского центра кардиологии им. академика Е.И. Чазова (г. Москва). По результатам Сергиенко И.В. с соавторами у лиц без установленного диагноза ИБС и наличием ГХС (n=68) визуально отмечался неоднородный характер распределения радиофармацевтического препарата в миокарде ЛЖ, что было более выражено при проведении исследования в состоянии функционального покоя. При этом достоверных взаимосвязей между стандартными индексами нарушения миокардиальной перфузии (SSS, SRS, SDS) и биохимическими маркерами ДЛП крови (ОХС, ХС ЛНП) не было установлено [170]. Для дополнения к полуколичественным индексам ПСМ исследователи предложили использовать количественные индексы тяжести и неоднородности перфузии миокарда ЛЖ, которые представляют собой средние квадратичные отклонения перфузии по сегментам ЛЖ [165]. Данные индексы в покое у пациентов с выраженной семейной ГХС (n=68) показали наличие умеренной силы прямой ассоциации между индексом тяжести перфузии и ХС ЛНП ($r=0,38$, $p=0,02$), индексом неоднородности и ОХС ($r=0,35$, $p=0,04$), а также ХС ЛНП ($r=0,40$, $p=0,015$) [170]. В дальнейшем в другом крупном исследовании (n=534) у пациентов без установленного диагноза ИБС и с наличием ФР ССЗ продемонстрировали наличие умеренной силы прямой ассоциации индекса неоднородности перфузии ЛЖ в покое с концентрацией ХС ЛНП ($r=0,44$, $p<0,001$), а также ИМТ ($r=0,43$, $p<0,001$) и окружностью талии ($r=0,40$, $p<0,001$) [169].

Изучение состояния МК и РМК, по данным ПЭТ миокарда, в зависимости от наличия нарушений обмена холестерина проводилось на малых выборках

пациентов и имели весьма неоднозначные результаты [66,110,140]. В исследовании Yokoуama I. (1996 г.) (n=22) с помощью ПЭТ с ^{13}N -аммонием продемонстрировали значимое снижение показателей стресс-МК и РМК у пациентов с семейной ГХС в сравнении со здоровыми добровольцами и пациентами с симптоматической ГХС (стресс-МК $129\pm 19,1$ мл/100 г/мин и 322 ± 174 мл/100 г/мин и $210\pm 71,2$ мл/100 г/мин, РМК $1,59\pm 0,41$ и $4,22\pm 1,42$ и $3,00\pm 0,96$, соответственно), при этом РМК имел сильную прямую ассоциацию с ОХС ($r=0,67$, $p < 0,01$) и ХС ЛНП ($r=0,69$, $p < 0,01$) [140].

В исследовании Pitkänen O.P. (1999 г.) (n=42) стресс-МК был достоверно снижен в группе пациентов с семейной ГХС, по сравнению с группой здоровых добровольцев ($3,54\pm 1,59$ и $4,54\pm 1,17$ мл/г/мин, соответственно), по данным ПЭТ с ^{15}O -H₂O, при этом РМК значимо не различался ($4,7\pm 2,2$ и $5,3\pm 1,6$ мл/г/мин, соответственно) [110].

В работе Kaufmann P.A. (2000 г.) (n=80) не выявили значимых различий в уровне стресс-МК и РМК между пациентами с нормальным и повышенным уровнями ОХС: стресс-МК $3,63\pm 1,02$ и $3,3\pm 0,86$ мл/г/мин, РМК $4,23\pm 1,29$ и $3,95\pm 0,93$, соответственно, хотя авторы отметили отсутствие нарушений МК и РМК у пациентов с ГХС, но установили сильную обратную ассоциацию между РМК и ХС ЛНП ($r=-0,61$, $p < 0,05$) [66].

В 2021 году опубликовали работа Ferenczi P. (2021 г.), целью которой была оценка ассоциации показателей динамической ОФЭКТ миокарда, выполненной на гамма-камере с CZT-детекторами, с ФР ССЗ. В исследование вошли 155 пациентов (80 со стенозами КА $\geq 50\%$, 75 со стенозами $< 50\%$) и были установлены обратная положительная корреляционная взаимосвязь покой-МК с ОХС ($r=0,133$, $p=0,05$) и прямая отрицательная корреляционная взаимосвязь покой-МК с триглицеридами (ТГ) ($r=-0,12$, $p=0,024$). Помимо этого, исследователи установили наличие ассоциации наличия СД с покой-МК ($r=0,133$, $p=0,05$) и стресс-МК ($r=-0,215$, $p=0,05$), а также мужского пола ($r=0,344$, $p=0,038$) и возраста ($r=-0,019$, $p=0,009$) с РМК [40]. Одним из ограничений данной работы являлось включение в

исследование пациентов с обструктивным атеросклеротическим поражением КА, которое само по себе может быть причиной возникновения МД.

В 2022 году опубликовали результаты пилотного исследования Sampietro T. (2022 г.) на малой выборке пациентов (n=12) с семейной ГХС и без значимого стенозирования КА, которые прошли динамическую ОФЭКТ миокарда, выполненную на гамма-камере с CZT-детекторами. В данном исследовании начальный уровень РМК не был снижен в обеих группах пациентах $2,04 \pm 0,8$ и $2,56 \pm 1,0$, однако стресс-МК имел тенденцию к снижению $1,1 \pm 0,43$ и $1,36 \pm 0,29$ мл/мин/г [115].

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что на сегодняшний день данные о взаимосвязи нарушений липидного обмена и показателями МД весьма разнообразны, противоречивы и, в большинстве случаев, выполнены на небольших выборках пациентов. Таким образом, существует явный недостаток крупных многоцентровых исследований, посвященных диагностике МД у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА, в частности о возможностях применения радионуклидных методов.

1.5 Использование неинвазивных методов кардиовизуализации для оценки влияния лекарственной терапии на состояние миокардиальной перфузии, кровотока и резерва

В настоящее время отсутствуют утвержденные клинические рекомендации по лечению МД, поэтому для выбора тактики ведения пациентов с МД и необструктивным атеросклеротическим поражением КА кардиологи и терапевты используют рекомендации по лечению стабильной ИБС или хронических коронарных синдромов [72,150].

Согласно российским и европейским рекомендациям, пациентам с признаками МД (РМК $< 2,0$ или индекс микрососудистого сопротивления > 25) можно назначать те же группы препаратов, что и при стабильной ИБС: бета-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), органические нитраты, при

неэффективности терапии разрешено добавлять ранолазин, никорандил, аминофиллин [72,150]. То есть, в настоящее время для лечения МД используют стандартные кардиологические группы препаратов: антиангинальные, антигипертензивные, липидснижающие и антиагрегантные [102], но на сегодняшний день результаты крупных многоцентровых исследований, посвященных применению антиангинальных, антигипертензивных, липидснижающих и антиагрегантных препаратов для лечения МД не представлены. В связи с этим остается актуальным поиск оптимальной комбинации лекарственных препаратов и их дозировок для лечения данной группы пациентов.

В первую очередь внимание врачей направлено на коррекцию модифицируемых ФР ССЗ (снижение массы тела, адекватные физические нагрузки, диета, отказ от курения, контроль артериального давления, лечение СД и др.), поскольку они являются этиологическим и патогенетическим звеном при развитии МД [42,102,122].

Бета-адреноблокаторы (БАБ) являются препаратами первой линии при лечении ИБС, их эффект заключается в снижении потребности миокарда в кислороде, снижении частоты сердечных сокращений и способности увеличивать МК [72,150]. К настоящему времени проводились лишь небольшие клинические исследования по оценке влияния БАБ на состояние МК и РМК по данным ультразвуковых методов и ПЭТ, при этом БАБ I и II поколения показали достаточно противоречивые результаты, так как на фоне терапии происходило увеличение РМК, опосредованное не приростом МК при нагрузке, а за счет снижения МК в покое, что, вероятно, связано со снижением сократительной способности сердца [9]. При этом бета-адреноблокаторы III поколения (небиволол, карведилол) сочетают в себе свойства предыдущих поколений, но также оказывают положительное воздействие на эндотелий сосудов, вызывая выраженное их расширение за счет воздействия на путь L-аргинин/NO и высвобождение NO, а также синтеза эндотелина-1 [9].

Блокаторы кальциевых каналов являются предпочтительным вариантом для лечения МД с выраженным вазоспастическим компонентом (спазмом) коронарного русла [122].

Роль нитрат-содержащих препаратов сомнительна, поскольку, во-первых, для приступа боли или одышки при МД характерно отсутствие эффекта от приема нитратов короткого действия, а во-вторых, их мишенью являются крупные эпикардиальные артерии [117,134].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина являются распространенными препаратами для лечения артериальной гипертензии. Вероятно, за счет блокады сосудосуживающего эффекта ангиотензина II, данные группы препаратов могут улучшать и коронарную микроциркуляцию [122]. В исследовании Pauly D. (2011 г.) по данным интракоронарного доплеровского измерения было показано, что у женщин с необструктивным атеросклеротическим поражением КА и РМК $<2,5$ ($n=78$) при приеме квинаприла 80 мг в течение 16 недель наблюдалось улучшение показателя РМК по сравнению с пациентками из группы плацебо: прирост РМК $0,55 \pm 0,56$ против $0,36 \pm 0,4$ [105]. В исследовании при помощи ПЭТ с $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ на малой выборке пациентов ($n=17$) показали, что РМК значительно увеличивался на фоне терапии лизиноприлом 10 мг с $2,8 \pm 0,8$ до $3,4 \pm 0,8$, а стресс-МК не изменялся в динамике, при этом в группе пациентов, принимающих лозартан 50 мг, не происходило значимых изменений в показателях стресс-МК и РМК [3]. В исследовании Neglia D. (2011 г.) при помощи ПЭТ с ^{13}N -аммонием продемонстрирована эффективность комбинации иАПФ периндоприла 2-8 мг и диуретика индапамида 0,625-2,5 мг в аспекте увеличения значения МК: покой-МК с $0,69 \pm 0,13$ до $0,88 \pm 0,36$ мл/мин/г и стресс-МК с $1,42 \pm 0,32$ до $1,94 \pm 0,99$ мл/мин/г в группе пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ ($n=20$) [96].

Антиагрегантная терапия, в первую очередь, используется для вторичной профилактики атеротромбоза и предотвращения развития НССС. Предполагают, что ингибирование тромбоксана А₂ и адгезия эндотелиальных тромбоцитов приводят к защите от окислительного стресса в МЦР, что препятствует развитию

МД [9]. Рассматривают возможности антиангинальных препаратов (ранолазин, никорандил, триметазидин) для лечения МД, однако положительные результаты данной терапии к настоящему времени пока не представлены [9,122].

Особый интерес в схеме консервативного лечения пациентов с МД на фоне необструктивного атеросклеротического поражения КА представляет липидснижающая терапия (ЛСТ). Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статины) являются самыми часто назначаемыми препаратами из данной группы. Основное фармакологическое действие статинов заключается в снижении концентрации ХС ЛНП и аполипротеинов В в плазме крови [84]. Помимо этого, известно, что для липидснижающих препаратов характерны плеiotропные эффекты, в том числе способность улучшать функциональное состояние эндотелия сосудов. Статины обладают противовоспалительным действием, которое заключается в препятствии развития окислительного стресса, и могут регулировать и восстанавливать баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией сосудов МЦР [9].

В ряду работ была продемонстрирована возможность ультразвуковых (внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) [36,60,73], стресс-эхокардиография (стресс-ЭХОКГ) [20,121]), рентгеновских (МСКТ-КГ [78,79]) и радионуклидных (ОФЭКТ [89,115,171], ПЭТ [63,138]) методов исследований в оценке влияния ЛСТ на прогрессирование атеросклероза КА и показатели МК и РМК.

На основании результатов ВСУЗИ было установлено, что под действием высоких доз аторвастатина 40-80 мг происходила нормализация РМК в группе пациентов с ИБС средней степени тяжести (n=20) [36,60]. При этом объем атеросклеротической бляшки статистически значимо не изменялся, но отмечалась тенденция к замещению фиброзного компонента атеромы на кальцинированный [36]. В тоже время, в работе Kovarnik T. (2012 г.) было отмечено, что, несмотря, на значимое уменьшение объема атеросклеротической бляшки на фоне агрессивной ЛСТ аторвастатином 80 мг в сочетании с эзетимибом 10 мг (-0,4%) (n=42), терапия статинами в низких дозах (аторвастатин 10 мг) (n=47)

сопровождалась приростом (+1,4%) данного показателя, при этом не было выявлено значимой разницы по структурному компоненту АБ между группами [73].

По данным стресс-эхокардиографии на фоне приема розувастатина 10 мг в течение 12 недель (n=56) наблюдалось увеличение показателя РМК в бассейне передней нисходящей КА. Однако прирост РМК (с $3,16 \pm 0,44$ до $3,31 \pm 0,42$) слабо коррелировал ($\rho = -0,28$) с изменением уровня ХС ЛНП (с 148 ± 21 до 85 ± 18 мг/дл) [121]. В работе Caliskan M. (2007 г.) также отмечалось улучшение показателя РМК на фоне приема аторвастатина 20 мг в течение 8 недель у пациентов (n=20) с изначально замедленным МК [20].

В нашей стране научная группа исследователей под руководством д.м.н., профессора Сергиенко И.В. (Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова, г. Москва) показала, что через один год наблюдения пациентов без установленного диагноза ИБС и с наличием ГХС (n=60) миокардиальная перфузия, по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ, визуально ухудшалась только у 18% пациентов, которые принимали розувастатин 10-40 мг, против 35% в группе не принимающих статины [171].

По данным Mostaza J. (2000 г.) у пациентов с ИБС и обструктивным атеросклеротическим поражением КА (n=18) прием правастатина 20 мг, по данным ОФЭКТ миокарда с Tl-201 с нагрузочной пробой с дипиридамолом, улучшал миокардиальную перфузию. Однако данное улучшение не было связано с величиной снижения уровня ОХС и ХС ЛНП [89]. В небольших исследованиях, проведенных при помощи ПЭТ с ^{13}N -аммонием (n=26) [138] и ^{15}O -H₂O (n=44) [63], было показано, что прием 10-80 мг аторвастатина [138] или 40 мг правастатина [63] приводит к улучшению МК и РМК на 15-30%. В исследовании Sampietro T. (2022 г.), по данным динамической ОФЭКТ миокарда, выполненной на гамма-камере с CZT-детекторами, было установлено, что в группе пациентов, которым методом коррекции ГХС был выбран аферез липопротеинов (n=6), после 6 недель лечения РМК значимо увеличивался с $2,04 \pm 0,8$ до $2,32 \pm 0,68$, при этом в группе пациентов, принимающих ингибиторы пропротеин конвертазы

субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9) (эволокумаб 140 мг или алирокумаб 150 мг) (n=6), РМК значимо не изменялся $2,56\pm 1,0$ и $2,62\pm 0,62$ [115]. Подобные результаты открывают перспективы для проведения дальнейших исследований в области оценки изменений показателей МК и РМК на фоне приема ЛСТ для определения возможности рассматривать МД как мишень для ее применения [42].

Помимо влияния на функциональные способности эндотелия сосудов, за счет уменьшения концентрации ХС и ХС ЛНП, липидснижающая терапия, несомненно, влияет и на прогрессирование атеросклероза. Многоцентровое исследование PARADIGM (n=1255) показало, что при приеме розувастатина или аторвастатина происходило замедление прогрессии общего объема АБ ($1,76\pm 2,40\%$ против $2,04\pm 2,37\%$ в группе не принимающих ЛСТ в год), прекращалось увеличение объема мягкотканного компонента АБ ($0,49\pm 2,39\%$ против $1,06\pm 2,42\%$ в год) и новых низкоплотных АБ высокого риска (0,9% против 1,6% в год). Однако прием ЛСТ не оказывал влияния на степень максимального стенозирования КА и приводил к увеличению общего содержания кальция в структуре АБ [78,79]. Эти находки согласуются с результатами оценки динамики структуры АБ в описанном выше исследовании Eshtehardi P. с соавторами [36]. Таким образом, морфологические изменения структуры АБ на фоне приема ЛСТ и влияние на степень стенозирования коронарного русла остается вопросом для дискуссии и дальнейшего изучения.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ДЛП на сегодняшний день основным показателем эффективности ЛСТ является уровень ХС ЛНП, целевой уровень которого определяется на основании шкалы, оценивающей 10-летний риск развития фатальных НСС (SCORE): при низком риске (SCORE <1%) – 3,0 ммоль/л, при умеренном риске (SCORE $\geq 1\%$ и <5%) – 2,6 ммоль/л, при высоком риске (SCORE $\geq 5\%$ и <10%) – 1,8 ммоль/л или снижение на 50%, при очень высоком риске (SCORE $\geq 10\%$ – 1,4 ммоль/л или снижение на 50% [84]. Пациенты с необструктивным атеросклеротическим поражением КА относятся к группе очень высокого риска по причине установления наличия ССЗ атеросклеротического генеза. На сегодняшний день отсутствуют работы,

посвященные оценке состояния МК и РМК, в аспекте достижения целевых уровней ХС ЛНП, а также оценке взаимосвязи скинтиграфических показателей с ХС ЛНП, ХС не-ЛВП, апоВ и другими характеристиками липидного профиля.

Помимо этого, в настоящее время актуальным направлением научных исследований должна стать оценка влияния комбинированной ЛСТ (статины + эзетимиб + ингибиторы PCSK9) на показатели МД.

Важным методологическим аспектом научных исследований, посвященных оценке МК и РМК, является анализ получаемой консервативной терапии на момент включения пациентов в исследование: исключать пациентов, принимающих ЛСТ, или допускать прием ЛСТ в минимальных дозировках. В исследование под руководством д.м.н., профессора Сергиенко В.Б. (2021 г.) пациенты, вошедшие в исследование, на протяжении 6 месяцев до начала исследования не принимали ЛСТ и антигипергликемическую терапию [169]. В некоторых исследованиях с использованием ПЭТ или ВСУЗИ допускали прием аторвастатина и розувастатина в низких дозировках (10-80 мг и 5-40 мг, соответственно) [36,120].

В настоящее время проводится крупное рандомизированное многоцентровое исследование WARRIOR, целью которого является сравнение интенсивной (n=2211) и обычной (n=2211) медикаментозной терапии для лечения пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА. Интенсивная терапия включает в себя: статины в высоких дозировках (аторвастатин или розувастатин 80 мг), максимально переносимые антигипертензивные препараты (лизиноприл 20 мг или лозартан 50 мг) и антиагрегантную терапию (аспирин 81 мг) [9]. Результаты данного исследования смогут стать фундаментом для формирования и утверждения отдельных рекомендаций по лечению и профилактике МД, что несомненно открывает перспективы для проведения крупных прогностических исследований с использованием радионуклидных методов исследования для оценки состояния микроциркуляторного русла на фоне терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

В проспективное исследование были включены 83 пациента с подозрением на ИБС, с симптомами стабильной стенокардии и/или одышкой, имеющие показания для проведения неинвазивных визуализирующих методов диагностики, проходившие обследование и лечение в НИИ кардиологии Томского НИМЦ (директор – Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН Попов С.В.) в период 2020-2022 гг. Формирование исследовательских групп проводили на базе клинических отделений института: консультативно-диагностического отделения (руководитель – д.м.н., профессор, Репин А.Н.) и отделения патологии миокарда (руководитель – д.м.н., профессор, Гарганеева А.А.). При направлении пациентов на МСКТ-КГ у 30 (36%) был установлен диагноз ИБС (I20.8), у 72 (87%) – гипертоническая болезнь (I11.9), у 29 (35%) сочетание ИБС и гипертонической болезни. Все пациенты соответствовали нижеперечисленным критериям включения и исключения.

Критерии включения:

- Наличие жалоб на боли в левой половине грудной клетки, соответствующих критериям типичной или атипичной стенокардии и/или ее эквиваленту – одышке при физической нагрузке;
- Необструктивное атеросклеротическое поражение КА (<50%), выявленное по данным МСКТ-КГ.

Критерии исключения:

- Обструктивное атеросклеротическое поражение КА ($\geq 50\%$), выявленное по данным МСКТ-КГ;
- Фракция выброса левого желудочка <50%;
- КТ-признаки гипертрофии или дилатации левого желудочка;
- Наличие объективных признаков перенесенного ранее инфаркта миокарда (локальный гипокинез в покое / наличие стабильного дефекта перфузии по

данным перфузионной сцинтиграфии миокарда / характерные изменения на электрокардиограмме в покое / КТ-признаки перенесенного инфаркта миокарда / выписка из стационара со сведениями, подтверждающими перенесенный инфаркт миокарда);

- Состояние после реваскуляризации миокарда: чрескожное коронарное вмешательство с установкой стента или коронарное шунтирование;

- Неконтролируемая или резистентная артериальная гипертензия;

- Сахарный диабет первого типа и сахарный диабет второго типа в стадии декомпенсации;

- Морбидное ожирение (индекс массы тела ≥ 40 кг/м²);

- Хроническая болезнь почек >2 стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м²);

- Наличие врожденной или приобретенной клапанной патологии;

- Гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия;

- Острые и хронические воспалительные заболевания миокарда;

- Персистирующая или хроническая формы фибрилляции или трепетания предсердий;

- Желудочковая экстрасистолия III-IV градации (по Lown);

- Инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболия легочной артерии любой давности в анамнезе;

- Острое состояние на момент исследования: острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, кардиогенный шок, тромбоэмболия легочной артерии, острый миокардит, острый перикардит, расслаивающаяся аневризма аорты, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации и др.;

- Наличие противопоказаний к введению натрия аденозинтрифосфата: тяжелая артериальная гипотензия (САД <90 мм рт.ст., выраженная (частота сердечных сокращений <50 уд/мин) или клинически значимая брадикардия в межприступный период, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная

блокада II-III степени без имплантации кардиостимулятора, синдром удлиненного интервала QT, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, повышенная чувствительность к препарату;

- Печеночная недостаточность класса C по Чайлд-Пью;
- Патология щитовидной железы;
- Уровень гемоглобина <100 г/дл;
- Известная аллергия на йодсодержащие контрастные вещества;
- Наличие клаустрофобии;
- Нервно-психические заболевания, затрудняющие контакт с врачом;
- Отказ от участия в исследовании.

Исследование было проведено в соответствии с положением Хельсинкской декларации и одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ Кардиологии Томского НИМЦ (председатель – д.м.н., руководитель отделения артериальных гипертензий Фальковская А.Ю.) – протокол №204 от 18 ноября 2020 г. Все пациенты дали письменное информированное согласие для участия в исследовании. Анализ диагностических изображений выполняли с использованием научно-исследовательского оборудования «Медицинская геномика» на базе Центра коллективного пользования Томского НИМЦ.

В соответствии с протоколом научного исследования всем пациентам было выполнено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, которое включало в себя: сбор жалоб и анамнеза, анализ основных факторов риска ССЗ (АГ, ДЛП, курение, отягощенная наследственность, ожирение, СД, ХБП и др.), фармакологический анализ (принимаемые препараты, дозировки, продолжительность приема, достижения целевых параметров соответствующих показателей), опросники, оценивающие качество жизни и состояние здоровья, общий осмотр, определение лабораторных показателей крови – общий и биохимический анализ крови, липидограмма, коагулограмма (клинико-диагностическая лаборатория НИИ кардиологии Томского НИМЦ, руководитель – к.м.н. Сулова Т.Е.), эхокардиография (отделение функциональной и

ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ, руководитель – профессор, д.м.н. Соколов А.А.), МСКТ-КГ и динамическая ОФЭКТ миокарда (лаборатория радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии Томского НИМЦ, руководитель – д.м.н. Завадовский К.В.; с 2022 года д.м.н. Сазонова С.И.).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

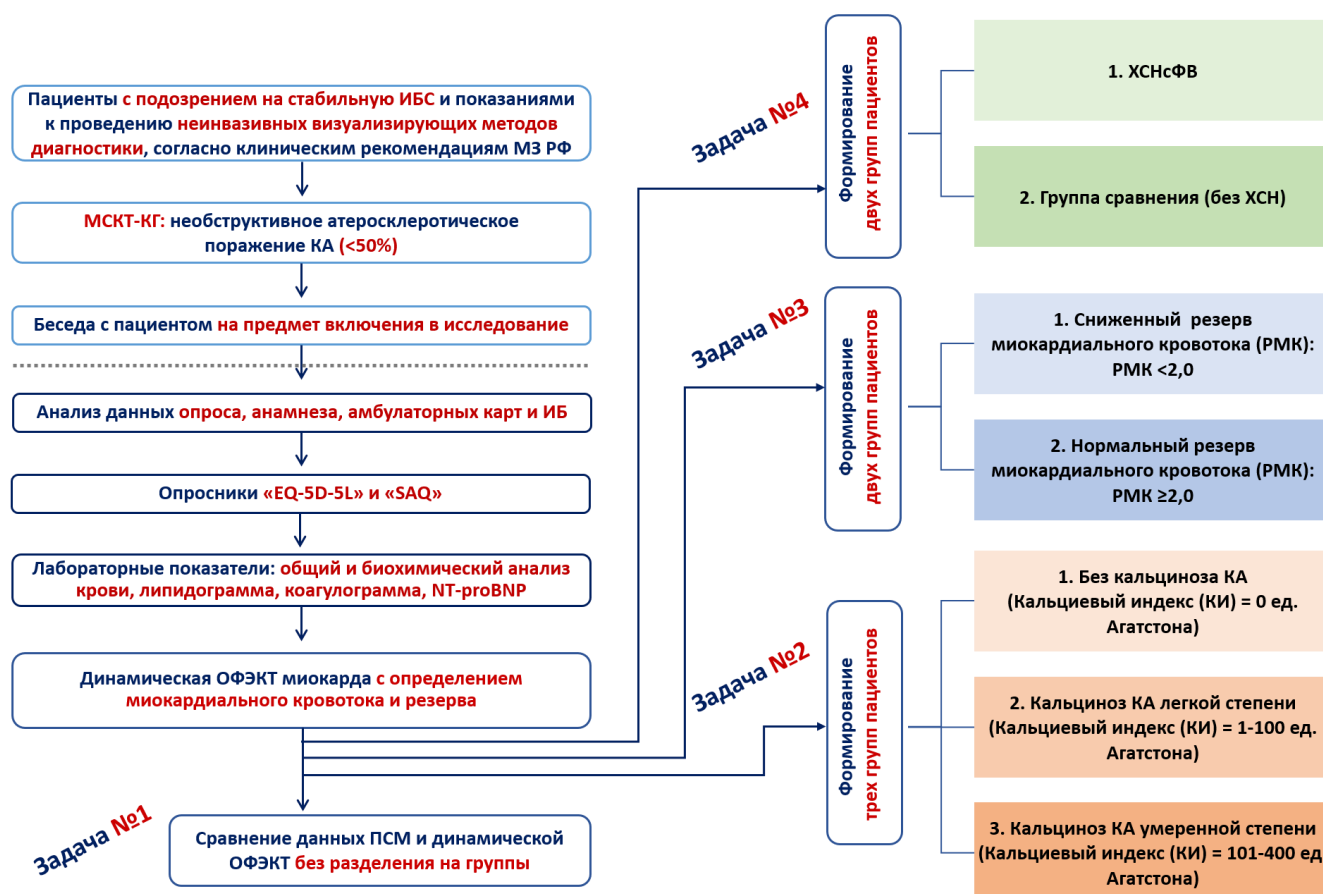


Рисунок 1 – Дизайн исследования: EQ-5D-5L – русскоязычная версия 5L опросника для оценки качества жизни EQ-5D European Quality of Life Questionnaire; NT-proBNP – N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида; SAQ –Seattle Angina Questionnaire (опросник качества жизни при стенокардии); ИБ – история болезни; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КА – коронарные артерии; МЗ РФ – Министерство Здравоохранения Российской Федерации; МСКТ–КГ – мультиспиральная компьютерная томография сердца – коронарная ангиография; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ПСМ – перфузионная сцинтиграфия миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

2.2 Инструментальные методы исследования

2.2.1 Мультиспиральная компьютерная томография сердца – коронарная ангиография

Мультиспиральная компьютерная томография сердца – коронарная ангиография была выполнена в лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель – д.м.н. Завадовский К.В.; с 2022 года д.м.н. Сазонова С.И.) на гибридном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), оснащенный КТ-частью с 64 рядами детекторов и ОФЭКТ-частью с высокочувствительными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридовыми детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride detectors, CZT-детекторы).

Подготовка к исследованию включала в себя отказ от чая, кофе, энергетических напитков и физической активности с вечера накануне исследования и утром в день исследования. Пациентам рекомендовали прием преднизолона в дозировке 5 мг за 13, 7 и 1 час до исследования. При отсутствии противопоказаний пациентам назначали метопролол в дозировке 100 мг вечером накануне исследования и за 1 час до исследования (для снижения частоты сердечных сокращений), ацетилцистеин в дозировке 600 мг вечером накануне исследования и днем после исследования (для снижения риска развития контраст-индуцированной нефропатии). При наличии СД – прерывали прием метформина за 48 ч до исследования и на 48 ч после исследования.

Исследование проводили в утренние часы натощак (прием пищи исключили за 3-4 ч до исследования).

Перед началом сканирования пациентам измерили частоту сердечных сокращений и артериальное давление. При частоте сердечных сокращений ≥ 65 ударов в минуту и отсутствии противопоказаний проводили внутривенную инъекцию метопролола в дозировке 1-10 мг с целью снижения частоты сердечных сокращений. С целью улучшения визуализации коронарного русла пациенты принимали внутрь сублингвально нитроглицерин в дозировке 0,5 мг за 3 минуты

до начала КТ сканирования, если систолическое и диастолическое артериальное давление было выше 100 и 60 мм рт. ст., соответственно.

Во время проведения исследования пациенты располагались на столе томографа в положении на спине с отведенными за голову руками; периферический внутривенный катетер устанавливали в правую руку.

Первый этап исследования включал в себя бесконтрастную компьютерную томографию области сердца с проспективной ЭКГ-синхронизацией и дальнейшей реконструкцией в 75% фазу R-R интервала сердечного цикла для определения кальциевого индекса (КИ) [173]. Запись проводили от уровня бифуркации трахеи до диафрагмы с задержкой дыхания (6-8 с) в пошаговом режиме с толщиной срезов 2,5 мм и временем вращения трубки – 0,4 с. Напряжение в трубке – 120 кВ, сила тока – 435 мА. Лучевая нагрузка исследования составила 0,68 мЗв.

Вторым этапом проводили КТ-коронарографию, для чего проводили сканирование от уровня бифуркации трахеи до диафрагмы с задержкой дыхания (6-8 с). При частоте сердечных сокращений ≤ 55 ударов в минуту выполняли проспективную ЭКГ-синхронизацию, при частоте сердечных сокращений > 55 ударов в минуту – ретроспективную ЭКГ-синхронизацию.

Для контрастирования коронарного русла проводили внутривенную инфузию рентгеноконтрастного средства Ультравист с помощью инжектора (Ulrich Medical XD 2060-Touch, Germany) в объеме 80-90 мл (370 мг йода/мл, Bayer, Germany) со скоростью 5 мл/с

Общая эффективная лучевая нагрузка составила от 1,5 до 3 мЗв (при проспективной ЭКГ-синхронизации) и от 15 до 25 мЗв (при ретроспективной ЭКГ-синхронизации).

Обработка МСКТ-КТ для научного протокола была выполнена опытными специалистами в области кардио-КТ визуализации – Завадовский К.В. (д.м.н., заведующий отделом лучевой диагностики) и Гуля М.О. (к.м.н., врач-рентгенолог).

Анализ кальциевого индекса (КИ) проводили по методу Агатстона на рабочей станции AdvantageWorkstations 4.7 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) в

программе SmartScore 4.0 (в ед. Агатстона) [1]. В результате обработки получили данные о КИ по сосудистым регионам (ствол левой КА, передняя нисходящая артерия, огибающая артерия, правая КА, задняя нисходящая артерия) и суммарно по коронарному руслу. Для определения степени кальциноза КА использовали классификацию: 1. без кальциноза (КИ = 0 ед. Агатстона); 2. легкая степень (КИ = 1-100 ед. Агатстона); 3. умеренная степень (КИ = 101-400 ед. Агатстона); 4. выраженная степень (КИ >400 ед. Агатстона) [1,175]

Изображения МСКТ-КГ реконструировали в 75% фазе сердечного цикла с толщиной среза 0,625 мм и межсрезовым интервалом 0,625 мм. При наличии артефактов от ритма сердца, изображения, полученные при ретроспективной ЭКГ-синхронизации, дополнительно реконструировали в других фазах сердечного цикла (10-90%).

После реконструкции полученные изображения были обработаны на рабочей станции AdvantageWorkstations 4.7 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) в программе Auto Coronary Analysis. Для анализа использовали аксиальные и криволинейные срезы КА. При необходимости выполняли ручную корректировку реконструкций. Измерения минимального диаметра КА выполняли на ортогональных (поперечных) срезах КА. Для анализа использовали только реконструкции с удовлетворительным качеством и КА диаметром >2 мм. Согласно модифицированным критериям Американской ассоциации сердца коронарное русло было подразделено на 17 сегментов [7]. В результате постпроцессинговой обработки была определена максимальная степень стенозирования КА (по минимальному диаметру просвета сосуда и проведен количественный анализ структурного состава атеросклеротических бляшек (АБ) с помощью программы PlaqID of CardIQ Xpress 2.0 Package (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) и получены данные: общий объем АБ, объем мягкотканного компонента АБ, объем фиброзного компонента АБ и объем кальцинированного компонента АБ, выраженные как в мм³, так и в %.

2.2.2 Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда

Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда была выполнена в лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель – д.м.н. Завадовский К.В.; с 2022 года д.м.н. Сазонова С.И.) на гибридном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), оснащенный КТ-частью с 64 рядами детекторов и ОФЭКТ-частью с высокочувствительными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридовыми детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride detectors, CZT-детекторы).

Сцинтиграфические данные записывали с использованием низкоэнергетического мульти-пинхол коллиматора в 19 проекциях в матрицу 32x32 пикселя (размер пикселя 4 мм). Центр энергетического окна устанавливали на фотопик ^{99m}Tc – 140 кЭв, ширина энергетического окна была симметричной и составляла 20%.

Динамическая ОФЭКТ миокарда включала в себя два этапа обследования: 1. динамическая запись первого прохождения болюса радиофармацевтического препарата по камерам сердца для определения количественных показателей миокардиального кровотока (МК) и резерва МК (РМК); 2. перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ) – делали через 60 минут после первого этапа для оценки стандартных индексов нарушения перфузии и функции ЛЖ. Общая эффективная лучевая нагрузка исследования составила 4,4 до 7,5 мЗв.

Подготовка к исследованию включала в себя отказ от чая, кофе, энергетических напитков, шоколада и физической активности за 24 часа до начала исследования. Пациентам рекомендовали отмену приема бета-адреноблокаторов, нитратов, антагонистов кальциевых каналов за 48 часов до проведения исследования, по согласованию с лечащим врачом.

Исследование проводили в утренние часы натощак, на фоне синусового ритма сердца, по двухдневному протоколу «покой-нагрузка» с

радиофармацевтическим препаратом ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил (^{99m}Tc -МИБИ, «Технетрил», ООО «Диамед», Россия), для проведения фармакологического стресс-теста использовали инфузию аденозинтрифосфата (АТФ) («Эллара», Россия) в дозировке 160 мкг/кг/мин в течение 4 минут [56].

2.2.2.1 Определение миокардиального кровотока и резерва миокардиального кровотока

В первый день проводили исследование в состоянии функционального покоя. Для проведения исследования пациентов располагали в положении на спине с установленным периферическим внутривенным катетером в правой руке. Для точного позиционирования ЛЖ в центре поля зрения детекторов проводили бесконтрастную компьютерную томографию области сердца (эффективная лучевая нагрузка составила 0,25 мЗв). Затем пациента размещали в центре поля зрения гамма-камеры с левой рукой, отведенной за голову. Через 5 с после начала записи сцинтиграфических данных через периферический внутривенный катетер болюсно вводили ^{99m}Tc -МИБИ в дозировке 259-370 МБк в объеме 5 мл со скоростью 1 мл/с и с помощью инжектора (Ulrich Medical XD 2060-Touch, Germany) промывали катетер изотоническим раствором натрия хлорида 0,9% в объеме 30 мл со скоростью 2 мл/с. Продолжительность регистрации сцинтиграфических изображений составила 10 минут в специальном режиме записи – «listmode», который позволяет ретроспективно реконструировать изображения с заданными параметрами. Общая продолжительность исследования (с укладкой пациента) – 20 минут. Через 60 минут выполняли стандартную ПСМ.

Во второй день проводили исследование в условиях нагрузочной пробы (фармакологический стресс-тест). Для проведения исследования пациентов располагали в положении на спине с установленными периферическими внутривенными катетерами в правой и левой руке. Для точного позиционирования ЛЖ в центре поля зрения детекторов проводили бесконтрастную компьютерную томографию области сердца (эффективная лучевая нагрузка составила 0,25 мЗв). Затем пациента размещали под детектор

гамма-камеры с левой рукой за головой и при помощи инфузомата начинали введение АТФ в дозировке 160 мкг/кг/мин в периферический внутривенный катетер в левой руке в течение четырех минут. Через 2 минуты после начала введения АТФ запускали сцинтиграфическую запись и через периферический внутривенный катетер в правой руке болюсно вводили ^{99m}Tc -МИБИ в дозировке 259-370 МБк в объеме 5 мл со скоростью 1 мл/с и с помощью инжектора (Ulrich Medical XD 2060-Touch, Germany) промывали катетер изотоническим раствором натрия хлорида 0,9% в объеме 30 мл со скоростью 2 мл/с (через периферический внутривенный катетер в правой руке). После этого инфузию АТФ продолжали еще две минуты. Исследование проводили под контролем частоты сердечных сокращений, артериального давления и мониторинга электрокардиограммы. Продолжительность регистрации сцинтиграфических изображений составила 10 минут в специальном режиме записи – «listmode», который позволяет ретроспективно реконструировать изображения с заданными параметрами. Общая продолжительность исследования (с укладкой пациента) – 25 минут. Через 60 минут выполняли стандартную ПСМ.

Полученные сцинтиграфические изображения обрабатывали на специализированной рабочей станции Xeleris II (GE Healthcare, Haifa, Israel) с использованием программного обеспечения 4DM Reserve 2.0 (INVIA, Ann Arbor, MI, USA). Для реконструкции сцинтиграфических изображений (50 срезов в матрицу 70x70 пикселей) использовали итеративной maximum-penalized-likelihood режим: 60 итераций; Green OSL Alpha 0.7; Green OSL Beta 0.3 для получения изображений миокардиальной перфузии в стандартных осях сердца: короткая ось, вертикальная длинная ось и горизонтальная длинная ось. При формировании поперечных срезов сердца использовали фильтр Butterworth, частота 0,37, порядок 7. Затем полученные сцинтиграфические изображения дополнительно реконструировали в 20 кадров: 12 кадров по 10 секунд и 8 кадров по 30 секунд и строили кривые «активность-время».

Для получения данных о МК и РМК использовали однокомpartmentную (односоставную) модель (1САС) с коррекцией аттенюации и модель Net Retention с коррекцией аттенюации (NRAC).

Индекс накопления радионуклидного индикатора тканью миокарда ЛЖ (R) рассчитывали по формуле:

$$R = \frac{\frac{1}{PV} \times \frac{1}{(t_3 - t_2)} \int_{t_2}^{t_3} C_m(t) - C_m \times C_a(t) dt}{CF \int_0^{t_1} C_a(t) - S_b \times C_m(t) dt}$$

, где R – индекс накопления радионуклидного индикатора тканью миокарда.

Для преобразования индекса накопления в абсолютные значения МК использовали уравнение Renkin-Crone [27,113]:

$$R = МК \times (1 - A \times e^{-\frac{B}{МК}})$$

, где R – индекс накопления радионуклидного индикатора тканью миокарда, МК – значение миокардиального кровотока (мл/мин/г), A – эмпирически вычисленная константа, зависящая от фармакодинамики радиофармацевтического препарата (для ^{99m}Tc -МИБИ = 0,874), B – эмпирически вычисленная константа, зависящая от фармакодинамики радиофармацевтического препарата (для ^{99m}Tc -МИБИ = 0,443).

В результате постпроцессинговой обработки получили количественные глобальные и регионарные значения миокардиального кровотока при нагрузке (стресс-МК) и в покое (покой-МК) в абсолютных значениях в мл/мин/г.

Резерв МК (РМК) определяли по формуле:

$$РМК = \frac{\text{стресс-МК}}{\text{покой-МК}}$$

, где РМК – резерв миокардиального кровотока, стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке (мл/мин/г), покой-МК – миокардиальный кровоток в покое (мл/мин/г).

Дополнительно рассчитывали разницу между стресс-МК и покой-МК по формуле:

$$\Delta МК = \text{стресс-МК} - \text{покой-МК}$$

, где $\Delta\text{МК}$ – разница между миокардиальным кровотоком при нагрузке и в покое (мл/мин/г), стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке (мл/мин/г), покой-МК – миокардиальный кровоток в покое (мл/мин/г).

Регионарные показатели анализировали по сосудистым бассейнам, соответствующим передней нисходящей, огибающей и правой КА.

2.2.2.2 Перфузионная сцинтиграфия миокарда

Перфузионную сцинтиграфию миокарда проводили через 60 минут после динамической записи первого прохождения болюса радиофармацевтического препарата по камерам сердца, то есть после инъекции радиофармацевтического препарата, как в покое, так и на фоне стресс-теста. Для проведения исследования пациенты лежали на спине под детектором гамма-камеры с левой рукой за головой.

Для коррекции аттенюации выполняли низкодозную компьютерную томографию органов грудной клетки [106,107]. Запись проводили от уровня бифуркации трахеи до диафрагмы без задержки дыхания с толщиной срезов 5 мм и временем вращения трубки – 0,8 с. Напряжение в трубке – 120 кВ, сила тока – 20 мА.

Время сцинтиграфической записи составляло 6 минут в томографическом ЭКГ-синхронизированном режиме (16 кадров на сердечный цикл). Общая продолжительность исследования (с укладкой пациента) – 10 минут.

Полученные сцинтиграфические изображения обрабатывали на специализированной рабочей станции Xeleris II (GE Healthcare, Haifa, Israel) с использованием программного обеспечения Corridor 4DM SPECT (INVIA, Ann Arbor, MI, USA). Для реконструкции сцинтиграфических изображений (50 срезов в матрицу 70x70 пикселей) использовали итеративной maximum-penalized-likelihood режим: 60 итераций; Green OSL Alpha 0.7; Green OSL Beta 0.3 для получения изображений миокардиальной перфузии в стандартных осях сердца: короткая ось, вертикальная длинная ось и горизонтальная длинная ось. При

формировании поперечных срезов сердца использовали фильтр Butterworth, частота 0,37, порядок 7.

Для оценки нарушений миокардиальной перфузии ЛЖ применяли полуколичественный метод [22]. Для этого использовали срезы по короткой, длинной осям, 17-и сегментарную полярную карту ЛЖ и применяли классификацию дефектов перфузии по 5-балльной шкале в зависимости от степени накопления радионуклидного индикатора в миокарде ЛЖ: 0 – нормальное накопление $\geq 70\%$; 1 – легкий дефект перфузии, накопление 50-69%; 2 – умеренный дефект перфузии, накопление 30-49%; 3 – выраженный дефект перфузии, накопление 10-29%; 4 – резко выраженный дефект перфузии (аперфузия), накопление $< 10\%$ [56].

В результате постпроцессинговой обработки получили стандартные индексы нарушения миокардиальной перфузии: Summed Stress Score (SSS) – суммарный индекс нарушения перфузии при выполнении нагрузочной пробы, Summed Rest Score (SRS) – суммарный индекс нарушения перфузии в покое, Summed Difference Score (SDS) – разница между SSS и SRS. Дополнительно определяли сцинтиграфические параметры функции ЛЖ: ФВ ЛЖ, конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО).

2.2.3 Эхокардиография

Для выполнения двухмерной (2D, B-real time) трансторакальной эхокардиографии использовали ультразвуковой сканер с улучшенной визуализацией Philips Affiniti 70 (Philips, Нидерланды). Все исследования были выполнены одним высококвалифицированным специалистом – Солдатенко М.В. (к.м.н., научный сотрудник Лаборатории ультразвуковых и функциональных методов исследования).

Сохраненной систолической функцией ЛЖ считали при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$; За увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) принимали индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) у женщин 95 г/м² и более, а у мужчин 115 г/м² и более [75].

При анализе эхокардиографических показателей оценивали линейные размеры сердца (измерения на базальном, среднем и верхушечном уровнях): толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в систолу и диастолу; толщина задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ) в систолу и диастолу; толщина передней стенки в систолу и диастолу; толщина боковой стенки в систолу и диастолу; передне-задний размер ЛЖ в систолу и диастолу; перегородочно-боковой размер ЛЖ в систолу и диастолу.

Ряд показателей рассчитывали по формулам [163]:

- Конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ) = $(7 * КДДЗ) / (2,4 + КДД)$; КДД – конечное диастолическое давление;

- Конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ) = $(7 * КСДЗ) / (2,4 + КСД)$; КСД – конечное систолическое давление;

- Ударный объем ЛЖ (УО ЛЖ) = КДО ЛЖ – КСО ЛЖ;

- ММ ЛЖ = $0,8 \times (1,04 \times [(КДР + МЖП + 3СЛЖ)^3 - КДР^3]) + 0,6$ (формула ASE);

- ФВ ЛЖ = $(КДО - КСО) / КДО \times 100 (\%)$;

Выявление диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ основывалось на оценке шести показателей: пик E, отношение E/A, lateral e', среднее отношение E/e', индексированный объем левого предсердия и пиковая скорость трикуспидальной регургитации. Диастолическая дисфункция ЛЖ диагностировалась при наличии ≥ 3 аномальных значений показателей [93,156].

2.3 Лабораторные методы исследования

Определение лабораторных показателей крови были выполнены в клинико-диагностической лаборатории НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель – к.м.н. Сулова Т.Е.). Помимо общего анализа крови, биохимического анализа крови и коагулограммы был выполнен анализ расширенного липидного профиля и определение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Концентрацию NT-proBNP определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора (Biomedica, Австрия).

2.3.1 Стандартный липидный профиль (липидограмма)

Забор периферической крови проводили натощак в день проведения динамической ОФЭКТ миокарда. В сыворотке крови *in vitro* количественно определили содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерин липопротеины низкой плотности (ХС ЛНП) и холестерин липопротеины высокой плотности (ХС ЛВП). Оценку уровня ОХС и ТГ проводили колориметрическим методом («ДИАКОН-ДС», Россия). Содержание ХС ЛВП определяли прямым методом без осаждения («DiaSys Diagnostic Systems GmbH», Germany). Содержание ХС ЛНП (если уровень ТГ <4,5 ммоль/л) рассчитали по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛВП} + \text{ТГ}/2,22)$. При уровне ТГ $\geq 4,5$ ммоль/л, ХС ЛНП определили при помощи набора реагентов («DiaSys Diagnostic Systems GmbH», Germany). Дополнительно рассчитали: индекс атерогенности (ИА) по формуле $\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}) / \text{ХС ЛВП}$; отношение ХС ЛНП к ХС ЛВП ($\text{ХС ЛНП}/\text{ХС ЛВП}$); содержание холестерин не-липопротеинов высокой плотности по формуле $\text{ХС не-ЛВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}$. Все исследования проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе (Clima MC-15, RAL Tecnica para el Laboratorio, S.A., Spain).

2.3.2 Расширенный липидный профиль (расширенная липидограмма)

Помимо забора крови для оценки стандартного липидного профиля набирали две сухие пробирки по 9 мл, которые центрифугировали в течение 15 минут при 3000 оборотах на аппарате Centrifuge CM-6M (SIA «ELMI», Riga, Latvia). Сыворотку отбирали по 500 мкл в сухие пробирки типа «Эппендорф» и подвергали заморозке при температуре ниже -20°C . При наборе достаточного количества проб провели иммуноферментный анализ дополнительных биохимических показателей ДЛП с использованием специальных диагностических наборов: липопротеин(а) (ЛП(а)), аполипопротеин А1 (апоА1), аполипопротеин А2 (апоА2), аполипопротеин В (апоВ), аполипопротеин D (апоD), аполипопротеин Е (апоЕ), окисленный ЛНП и рецепторы окисленного ЛНП. Дополнительно рассчитывали соотношение апоВ / апоА1 [81].

2.4 Опросники, оценивающие качество жизни и состояние здоровья

В день проведения динамической ОФЭКТ миокарда пациенты отвечали на вопросы опросников, оценивающие качество жизни и состояние здоровья.

2.4.1 Опросник «EQ-5D-5L»

Опросник «EQ-5D-5L» – состоял из пяти вопросов о субъективном ощущении физического и психического здоровья человека: трудности при ходьбе, сложности при уходе за собой и привычной повседневной деятельности, наличие боли или дискомфорта, чувства тревоги или депрессии. Каждый ответ оценивали по пятибалльной шкале: от 1 до 5, где 1 – отлично, 5 – неудовлетворительно. В итоге, все баллы суммировали и выставляли общий балл: от 5 до 25, где 5 – отлично, 25 – неудовлетворительно. Дополнительно пациенты оценивали по шкале от 0 (наихудшее) до 100% (наилучшее) состояние своего здоровья на данный момент.

2.4.2 Опросник «Seattle Angina Questionnaire» («SAQ»)

Опросник «Seattle Angina Questionnaire» («SAQ») – состоял из девятнадцати вопросов, оценивающих основные субъективные стороны ИБС: ограничение физических нагрузок, стабильность и частота приступов, удовлетворенность лечением, общее отношение к болезни. Каждый ответ оценивали по пятибалльной или шестибалльной шкале в зависимости от раздела опросника: от 1 до 5 или 6, где 1 – неудовлетворительно, 5 или 6 – отлично. В итоге, по каждому разделу высчитывали индексы по шкале от 0 (наихудшая) до 100% (наилучшая) субъективная оценка своего отношения.

2.5 Методы статистического анализа

Статистическую обработку полученных результатов выполнили в программах STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc, Tulsa, OK, USA), Jamovi version 2.2.5.0 (The Jamovi project, Australia) и JASP version 0.16.3 (JASP Team, The Netherlands). Графические изображения формировали в программах Jamovi

version 2.2.5.0 (The Jamovi project, Australia) и JASP version 0.16.3 (JASP Team, The Netherlands). Для проверки нормальности выборочных значений количественных показателей использовали критерий Шапиро-Уилка (распределение считалось нормальным при $p > 0,05$). Статистическая мощность исследования объема выборки составила $p = 0,8-0,9$. При статистическом описании количественных показателей использовали среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD) для выборок, подчиняющихся нормальному закону распределения, и медиана (Me) и межквартильные интервалы (25-й и 75-й процентиль) для выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения. Качественные данные представляли абсолютными и относительными (в %) частотами. Анализ статистической значимости межгрупповых различий в двух независимых группах для количественных признаков проводили с помощью параметрического критерия Стьюдента для выборок, подчиняющихся нормальному закону распределения, и непараметрического критерия Манна-Уитни для выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения. Анализ статистической значимости межгрупповых различий в нескольких независимых группах для количественных признаков проводили с помощью непараметрических критериев Краскела-Уоллиса и Геймса-Хоуэлла. Анализ статистической значимости межгрупповых различий в независимых группах для номинативных признаков проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Для анализа корреляционных связей категориальных и количественных показателей, не имеющих нормального распределения выборочных данных, использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Для сопоставления двух моделей обработки динамических сцинтиграфических данных применяли анализ Бланда-Альтмана с определением среднего значения разницы и пределов согласия. Для поиска значимых предикторов и оценки прогностической значимости выполняли однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ с определением отношения шансов и доверительного интервала (95%). Все статистические решения считали значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клиническая характеристика пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий

В период с 2020 по 2023 гг. 155 пациента с подозрением на стабильную ИБС, прошедшие МСКТ-КГ и имеющие признаки необструктивного атеросклеротического поражения КА (<50%), были рассмотрены для включения в исследование. После сбора анамнеза и ознакомлением с медицинской документацией было установлено, что 90 человек не соответствовали критериям включения и исключения или отказались по личным причинам. От проведения ОФЭКТ ПСМ с фармакологическим стресс-тестом отказались 2 пациента, 63 была выполнена динамическая ОФЭКТ миокарда по двухдневному протоколу покой-нагрузка. В результате постпроцессинговой обработки сцинтиграфических данных 5 пациентов были исключены из статистического анализа по техническим причинам. Таким образом, в проспективное исследование были включены 58 пациентов, которым в соответствии с протоколом научного исследования было выполнено комплексное клинико-лабораторное обследование, которое включало в себя: сбор жалоб и анамнеза, анализ основных факторов риска ССЗ (АГ, ДЛП, курение, отягощенная наследственность, ожирение, СД, ХБП и др.), фармакологический анализ (принимаемые препараты, дозировки, продолжительность приема, достижение целевых уровней показателей), опросники, позволяющие оценивать качество жизни и состояние здоровья («EQ-5D-5L» и «SAQ»), общий осмотр, определение лабораторных показателей крови – общий и биохимический анализ крови, расширенная липидограмма, коагулограмма, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида. Блок-схема, отражающая включение пациентов в исследование, представлена на рисунке 2.



Рисунок 2 – Блок-схема, отражающая включение пациентов в исследование: ИБС – ишемическая болезнь сердца; КА – коронарные артерии; МСКТ–КГ – мультиспиральная компьютерная томография сердца – коронарная ангиография; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Клиническая характеристика пациентов, включенных в дальнейший статистический анализ (n=58), представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Все пациенты, n=58
Возраст, годы	55,9±9,9
Мужской пол, n (%)	37 (64%)
Боль в грудной клетке, n (%)	49 (84%)
Типичная стенокардия, n (%)	15 (31%)
Атипичная стенокардия, n (%)	22 (45%)
Неангинозная боль, n (%)	12 (24%)
Одышка при ФН, n (%)	42 (72%)
Боль в грудной клетке и одышка при ФН, n (%)	33 (57%)
Группа по ПТВ ИБС	
<5%	4 (7%)
5-15%	25 (43%)
>15%	29 (50%)
ПТВ ИБС, %	15,5 (10,0; 20,0)
Общее количество ФР ССЗ, n	3,0 (2,0; 4,0)

Продолжение таблицы 1

Количество ФР ССЗ, n (%):	
1	7 (12%)
2	10 (17%)
3	25 (43%)
≥4	16 (28%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	22 (38%)
Артериальная гипертензия, n (%)	50 (86%)
Стаж артериальной гипертензии, годы	7,0 (3,0; 18,0)
САД, мм рт.ст.	122,0 (120,0; 130,0)
ДАД, мм рт.ст.	76,0 (70,0; 80,0)
Дислипидемия (на момент исследования), n (%)	33 (57%)
Гиперхолестеринемия (на момент исследования), n (%)	26 (45%)
Курение, n (%)	17 (29%)
Индекс курильщика, пачка/годы	26,5 (11,7; 35,0)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	42 (72%)
Ожирение (ИМТ ≥30,0 кг/м ²), n (%)	23 (40%)
ИМТ, кг/м ²	28,6 (26,8; 31,2)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	6 (10%)
Сахарный диабет второго типа, n (%)	2 (3%)
СКФ, мл/мин/1,73м ²	75,7 (67,0; 87,1)
ФВ ЛЖ (по данным ЭХОКГ), %	65,0 (64,0; 67,0)
КДО ЛЖ (по данным ЭХОКГ), мл	108,0 (98,0; 122,0)
КСО ЛЖ (по данным ЭХОКГ), мл	38,0 (33,0; 45,0)
Максимальный стеноз коронарных артерий (по данным МСКТ-КГ), %	30,0 (20,0; 40,0)
Кальциевый индекс (по данным МСКТ-КГ), ед. Агатстона	12,0 (0,0; 62,0)
Лабораторные показатели (на момент включения в исследование)	
ОХС, ммоль/л	4,76 (4,01; 6,05)
ХС ЛНП, ммоль/л	2,95 (1,8; 3,61)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,34 (1,14; 1,67)
ТГ, ммоль/л	1,56 (0,92; 2,22)
ХС ЛНП/ХС ЛВП	2,15 (1,4; 2,96)
ИА	2,61 (1,71; 3,55)
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,59 (2,52; 4,54)

Продолжение таблицы 1

Глюкоза, ммоль/л	5,87 (5,48; 6,2)
Креатинин, мкмоль/л	84,0 (70,0; 97,0)
АСТ, ед/л	19,75 (17,0; 25,0)
АЛТ, ед/л	20,35 (15,2; 30,0)
КФК, ед/л	96,0 (73,0; 143,0)
СРБ, мг/л	3,3 (2,7; 7,4)
NT-proBNP, пг/мл	173,0 (64,6; 419,0)
Эритроциты, 10E12/л	4,89 (4,63; 5,23)
Лейкоциты, 10E9/л	6,19 (5,43; 7,08)
Тромбоциты, 10E9/л	242,0 (195,0; 282,5)
Гемоглобин, г/л	145,0 (133,5; 153,0)
Гематокрит, %	44,6 (41,1; 46,8)
СОЭ, мм/ч	7,0 (4,0; 14,0)
МНО, отн. ед	0,95 (0,92; 1,01)
АЧТВ, сек	27,55 (26,1; 30,3)
Фибриноген, г/л	2,89 (2,54; 3,32)

Примечание: n – количество пациентов; NT-proBNP – N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИА – индекс атерогенности; ИМТ – индекс массы тела; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; КФК – креатининфосфокиназа; МНО – международное нормализованное отношение; МСКТ-КГ – мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография; ПТВ ИБС – промежуточная предтестовая вероятность ишемической болезни сердца; ОХС – общий холестерин; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ТГ – триглицериды; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФН – физическая нагрузка; ФР – факторы риска; ХС ЛВП – холестерин липопротеины высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеины низкой плотности; ХС ЛНП/ХС ЛВП – отношение холестерин липопротеинов низкой плотности к холестерин липопротеинам высокой плотности; ХС не-ЛВП – не холестерин липопротеины высокой плотности; ЭХОКГ – эхокардиография.

Все пациенты, вошедшие в исследование, имели хотя бы одну жалобу, характеризующую диагноз ИБС: только боль в грудной клетке (27,5%), только одышку при ФН (15,5%) или сочетание этих жалоб (57%). В соответствии с классификацией клинических рекомендаций [72,150], по характеру боли в грудной клетке – 31% обследованных имели типичную стенокардию, 45% – атипичную стенокардию и 24% – неангинозные боли. Одышка при физических нагрузках, как эквивалент боли в грудной клетке, встречалась в 72% случаев (n=42). Сочетание боли и одышки было характерно для 33 (57%) пациентов.

В рассматриваемой выборке пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА чаще регистрировались следующие факторы риска: артериальная гипертензия (86%), отягощенная наследственность по ССЗ (72%), дислипидемия на момент исследования (57%) и ожирение (40%). Распространенность ФР представлена на рисунках 3-4.

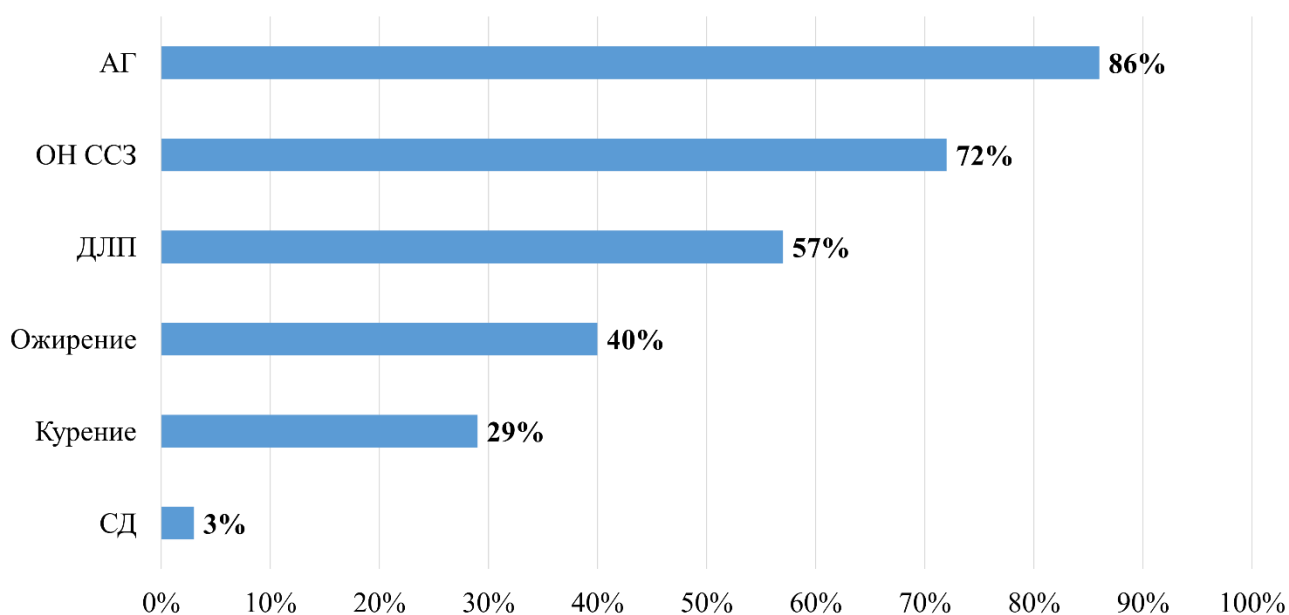


Рисунок 3 – Частота встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: АГ – артериальная гипертензия; ДЛП – дислипидемия; ОН ССЗ – отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям; СД – сахарный диабет

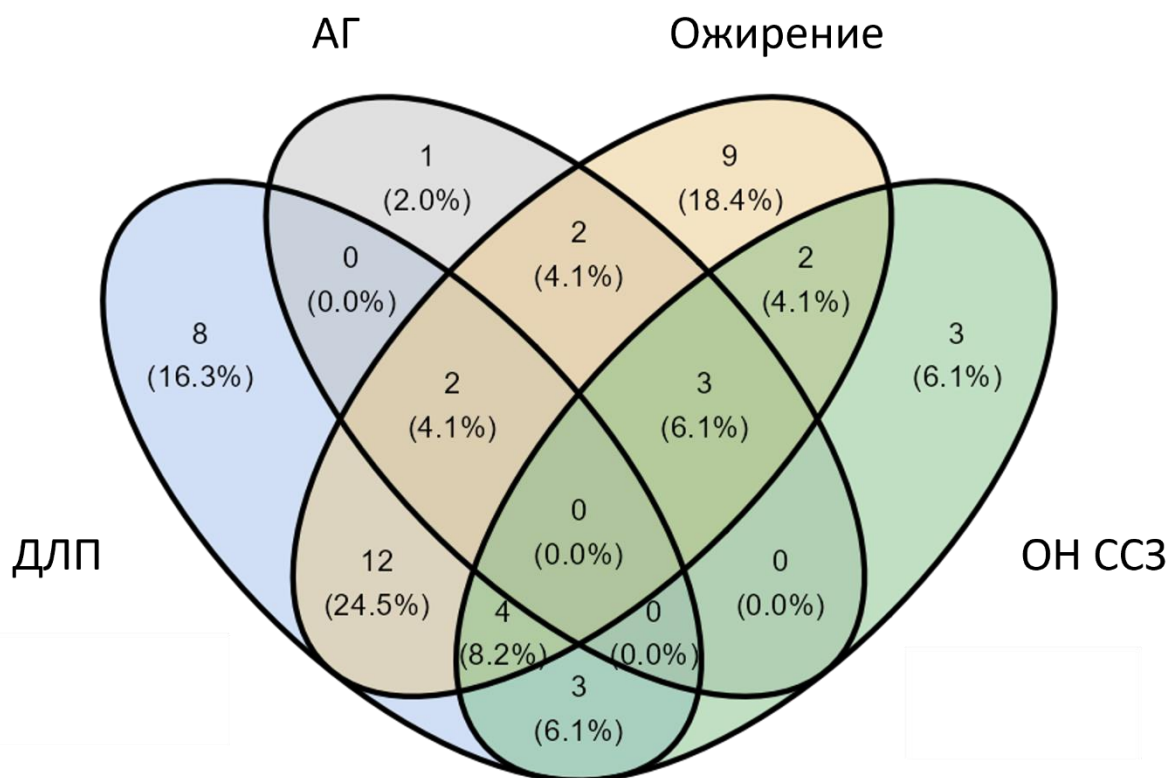


Рисунок 4 – Диаграмма Венна, отражающая сочетание самых распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: АГ – артериальная гипертензия; ДЛП – дислипидемия; ОН ССЗ – отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям

В таблице 2 указаны лекарственные препараты с использованием международных непатентованных наименований, которые принимали пациенты на момент включения в исследование.

Таблица 2 – Медикаментозная терапия (на момент включения в исследование)

Показатели	Все пациенты, n=58
Бета-адреноблокаторы – 24 (41%)	
Бисопролол (доза 2,5-5 мг/сут.), n (%)	14 (58%)
Метопролол (доза 25-50 мг/сут.), n (%)	4 (17%)
Небиволол (доза 2,5-5 мг/сут.), n (%)	4 (17%)
Соталол (доза 40-80 мг/сут.), n (%)	2 (8%)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 17 (29%)	
Периндоприл (доза 2,5-10 мг/сут.), n (%)	13 (72%)
Лизиноприл (доза 10-20 мг/сут.), n (%)	3 (17%)
Фозиноприл (доза 5 мг/сут.), n (%)	1 (5,5%)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II – 11 (19%)	

Продолжение таблицы 2

Лозартан (доза 25-50 мг/сут.), n (%)	5 (46%)
Телмисартан (доза 40-80 мг/сут.), n (%)	3 (27%)
Валсартан (доза 80-160 мг/сут.), n (%)	2 (18%)
Азилсартан (доза 40 мг/сут.), n (%)	1 (9%)
Диуретики – 11 (19%)	
Индапамид (доза 0,625-2,5 мг/сут.), n (%)	9 (82%)
Хлорталидон (доза 12,5 мг/сут.), n (%)	1 (9%)
Гидрохлортиазид (доза 12,5 мг/сут.), n (%)	1 (9%)
Антагонисты кальциевых каналов – 14 (24%)	
Амлодипин (доза 5-20 мг/сут.), n (%)	14 (100%)
Антиангинальные препараты – 11 (19%)	
Триметазидин (доза 35-80 мг/сут.), n (%)	11 (100%)
Антиагреганты – 23 (40%)	
Аспирин (доза 75 мг/сут.), n (%)	23 (100%)
Липидснижающая терапия – 29 (50%)	
Аторвастатин (доза 10-40 мг/сут.), n (%)	10 (34%)
Розувастатин (доза 10-40 мг/сут.), n (%)	17 (59%)
Розувастатин в максимальной дозе (40 мг/сут.), n (%)	3 (10%)
Питавастатин (доза 4 мг/сут.), n (%)	2 (7%)
Эзетимиб (доза 10 мг/сут.)	1 (3%)
Фенофибрат (доза 145 мг/сут.)	1 (3%)
Срок приема ЛСТ, месяцы	5,0 (1,0; 24,0)
Доля больных, принимающих комбинацию препаратов ЛСТ, n (%)	2 (7%)
Доля больных, достигших целевого значения ХС ЛНП <1,4 ммоль/л на фоне терапии статинами, n (%)	5 (17%)

Примечание: n – количество пациентов; ЛСТ – липидснижающая терапия; ХС ЛНП – холестерин липопротеины низкой плотности.

В аспекте получаемой медикаментозной терапии пациенты данной группы чаще всего принимали ЛСТ (50%), бета-адреноблокаторы (41%), антиагреганты (40%) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (31%). Частота приема основных групп кардиологических препаратов представлена на рисунках 5-6. Стоит отметить, что 7 (12%) пациентов не принимали лекарственные препараты на момент включения в исследования.

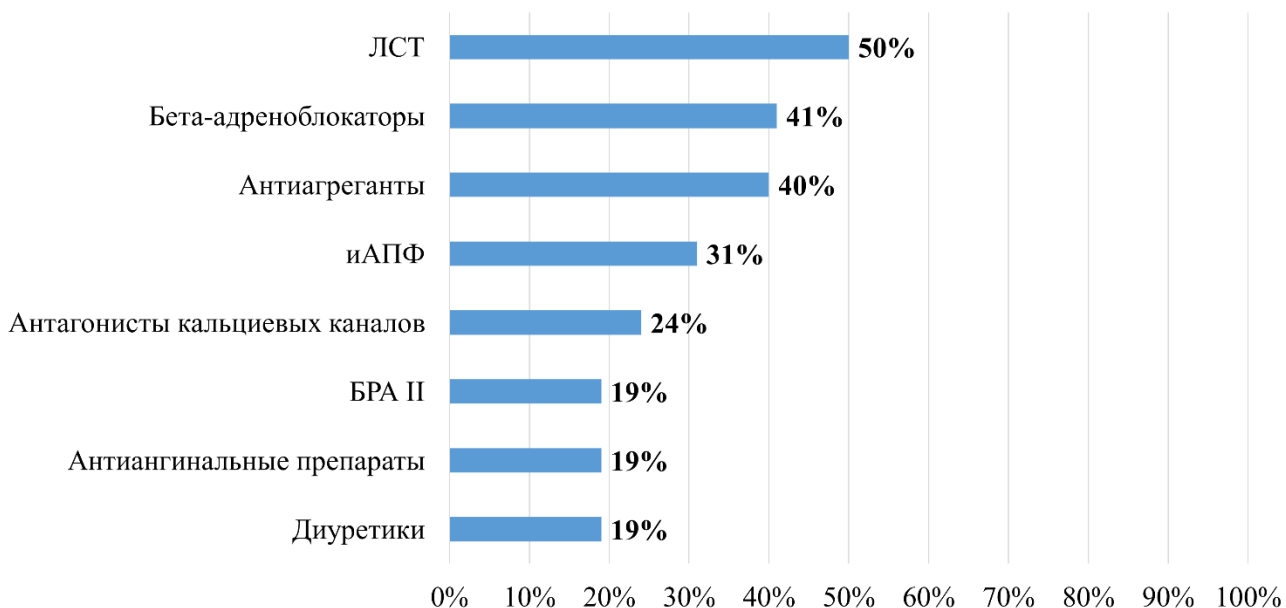


Рисунок 5 – Частота приема основных групп кардиологических препаратов: БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ЛСТ – липидснижающая терапия

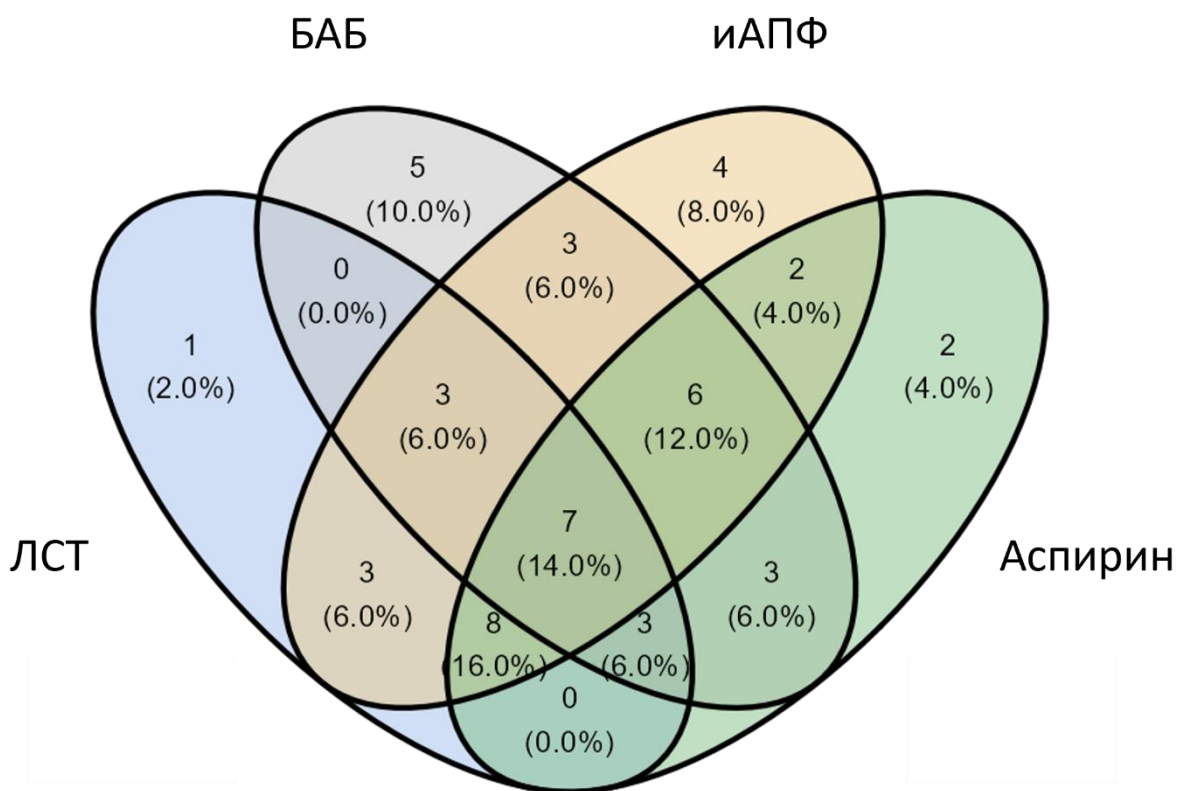


Рисунок 6 – Диаграмма Венна, отражающая сочетание самых распространенных групп кардиологических препаратов: БАБ – бета-адреноблокаторы; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ЛСТ – липидснижающая терапия

Согласно сбору фармакологического анамнеза, пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, соответствующую Российским и Европейским клиническим рекомендациям по лечению ИБС [72,150]. В большинстве случаев это были низкие и средние дозы основных групп препаратов. Наличие у 50 (86%) больных артериальной гипертензии объясняло факт получения пациентами препаратов из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II и антагонистов кальциевых каналов, которые являются препаратами первой линии для нормализации артериального давления [139,158]. Так как все пациенты имели жалобы, характерные для ИБС, 24 (41%) человека получали бета-адреноблокаторы, которые часто используют в качестве препаратов первой линии при лечении ИБС и при сочетании АГ с ИБС [72,139]. Стоит отметить, что в данной выборке пациентов бета-адреноблокаторы III поколения, которые способны улучшать состояние микроциркуляторного русла [9], назначались крайне редко: небиволол принимали только 4 (17%) пациента. Диуретики использовали в тройной комбинации для лечения АГ или в терапии ХСН [111,139], среди пациентов у 11 (19%) была установлена ХСН ФК I-II (по NYHA). В настоящее время рассматривают возможности применения антиангинальных препаратов для лечения микроваскулярной дисфункции (МД) при необструктивном атеросклеротическом поражении КА [9,122]. В данной группе пациентов 11 (19%) человек получали триметазидин. При анализе ЛСТ чаще всего пациенты получали монотерапию, представленную одним препаратом класса ингибиторов ГМГ–КоА–редуктазы (или статины) в низкой дозировке. Этим можно объяснить малое количество пациентов, достигших целевого значения ХС ЛНП <1,4 ммоль/л, – 5 (17%) человек, что свидетельствует об использовании неэффективных доз ЛСТ или недостаточности использования одного препарата. Всего 3 (10%) пациента получали розувастатин в максимальной дозе (40 мг) и для лечения 2 (7%) пациентов применяли комбинированную ЛСТ с эзетимибом или фенофибратом.

На момент включения в исследование только 7 (12%) пациентов не получали ни одного лекарственного препарата. Тем самым данное научное исследование максимально приближено к реальной клинической практике, в которой часто пациенты начинают принимать кардиологические препараты до момента проведения рентгеновских и радионуклидных методов исследования.

В день проведения динамической ОФЭКТ миокарда пациенты отвечали на вопросы опросников «EQ-5D-5L» и «SAQ», оценивающие качество жизни и состояние здоровья, результаты которых приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Субъективное качество жизни и состояние здоровья, по данным опросников

Показатели	Все пациенты, n=58
Опросник «EQ-5D-5L»	
Трудности при ходьбе, баллы	1,0 (1,0; 2,0)
Сложности при уходе за собой, баллы	1,0 (1,0; 1,0)
Сложности при привычной повседневной деятельности, баллы	1,5 (1,0; 2,0)
Наличие боли или дискомфорта, баллы	2,0 (1,0; 2,0)
Чувства тревоги или депрессии, баллы	2,0 (1,0; 2,0)
Сумма баллов, баллы	8,0 (7,0; 10,0)
Субъективное состояние здоровья, %	70,0 (60,0; 85,0)
Опросник «Seattle Angina Questionnaire»	
Индекс ограничения физических нагрузок	66,7 (57,8; 75,6)
Индекс стабильности приступов	100,0 (75,0; 100,0)
Индекс частоты приступов	85,0 (70,0; 100,0)
Индекс удовлетворенности лечением	88,8 (62,5; 100,0)
Индекс общего отношение к болезни	50,0 (41,7; 75,0)

Примечание: n – количество пациентов.

В среднем, пациенты с необструктивным атеросклеротическим поражением КА, в данной выборке, имели незначительные и умеренные жалобы со стороны субъективной оценки состояния своего здоровья, согласно опроснику «EQ-5D-5L» – сумма баллов составила 8,0 (7,0; 10,0). Пациенты оценивали свое здоровье на 70,0 (60,0; 85,0)%, где 100% принимали наилучшее состояние здоровья. По

данным опросника «SAQ», качество жизни пациентов было снижено, в большинстве за счет наличия ограничений при выполнении физических нагрузок и общего отношении к болезни – 66,7 (57,8; 75,6) и 50,0 (41,7; 75,0), соответственно.

Таким образом, в исследование вошли симптомные пациенты, имеющие показания к проведению неинвазивных визуализирующих методов диагностики атеросклероза КА и ИБС. По данным анамнеза, практически все пациенты имели более двух ФР ССЗ с предтестовой вероятностью ИБС 15,5 (10,0; 20,0) %. На момент включения в исследование 51 (88%) пациентов получали стандартную медикаментозную терапию (ЛСТ, бета-адреноблокаторы, антиагреганты, иАПФ). По данным опросников «EQ-5D-5L» и «SAQ» качество жизни пациентов было снижено и было обусловлено наличием боли в грудной клетке и одышки.

3.2 Сравнительный анализ стандартных индексов перфузионной сцинтиграфии миокарда и количественных показателей динамической ОФЭКТ миокарда

Сцинтиграфическая характеристика показателей стандартной ОФЭКТ ПСМ и динамической ОФЭКТ миокарда представлена в таблице 4.

Нарушение миокардиальной перфузии, по данным ОФЭКТ ПСМ, определяли при значении SSS и SDS $\geq 2,0$ или в двух смежных сегментах при значении SSS и SDS $\geq 1,0$ [56,62,149]. По данным нашего исследования 15 (26%) пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА имели признаки нарушения миокардиальной перфузии. В исследовании Mohammed A.A. (2023 г.) частота встречаемости дефектов перфузии, по данным ПСМ, выполненной на гамма-камере с CZT-детекторами, получилась схожей и составила 22,5% – 18 пациентов из 80 со стенозами КА 0-50% [87].

Таблица 4 – Сцинтиграфическая характеристика пациентов

Показатели	Все пациенты, n=58
Перфузионная сцинтиграфия миокарда	
SSS, баллы	0,0 (0,0; 2,0)
SRS, баллы	0,0 (0,0; 0,0)
SDS, баллы	0,0 (0,0; 2,0)
ФВ ЛЖ (нагрузка), %	68,0 (64,0; 73,0)
КДО ЛЖ (нагрузка), мл	108,0 (95,5; 123,0)
КСО ЛЖ (нагрузка), мл	35,5 (28,2; 43,8)
ФВ ЛЖ (покой), %	70,0 (66,0; 73,0)
КДО ЛЖ (покой), мл	105,0 (97,0; 120,0)
КСО ЛЖ (покой), мл	33,0 (26,3; 39,5)
Количество пациентов с нарушением миокардиальной перфузии (SSS и SDS \geq 2,0), n (%)	15 (26%)
Количество пациентов с нарушением миокардиальной перфузии (SSS и SDS \geq 4,0), n (%)	5 (9%)
Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда	
Модель NRAC	
Стресс-МК, мл/мин/г	1,34 (1,03; 1,64)
Покой-МК, мл/мин/г	0,58 (0,42; 0,73)
PMK	2,42 (1,48; 2,85)
Δ МК, мл/мин/г	0,68 (0,36; 1,09)
Количество пациентов с PMK $<$ 2,0, n (%)	22 (38%)
Модель 1CAC	
Стресс-МК, мл/мин/г	1,60 (1,20; 1,93)
Покой-МК, мл/мин/г	0,70 (0,51; 0,93)
PMK	2,17 (1,52; 2,95)
Δ МК, мл/мин/г	0,81 (0,43; 1,22)
Количество пациентов с PMK $<$ 2,0, n (%)	24 (41%)
Сравнение ПСМ и динамической ОФЭКТ (модель NRAC)	
Количество пациентов с SSS \geq 2,0 и PMK $<$ 2,0, n (%)	7 (12%)
Количество пациентов с SSS \geq 2,0 и PMK \geq 2,0, n (%)	8 (14%)
Количество пациентов с SSS $<$ 2,0 и PMK $<$ 2,0, n (%)	15 (26%)
Количество пациентов с SSS $<$ 2,0 и PMK \geq 2,0, n (%)	28 (48%)
Сравнение ПСМ и динамической ОФЭКТ (модель 1CAC)	
Количество пациентов с SSS \geq 2,0 и PMK $<$ 2,0, n (%)	8 (14%)
Количество пациентов с SSS \geq 2,0 и PMK \geq 2,0, n (%)	7 (12%)

Продолжение таблицы 4

Количество пациентов с SSS <2,0 и РМК <2,0, n (%)	16 (27,5%)
Количество пациентов с SSS <2,0 и РМК ≥2,0, n (%)	27 (46,5%)
Сравнение ПСМ и динамической ОФЭКТ (модель NRAC)	
Количество пациентов с SSS ≥4,0 и РМК <2,0, n (%)	2 (3,5%)
Количество пациентов с SSS ≥4,0 и РМК ≥2,0, n (%)	3 (5%)
Количество пациентов с SSS <4,0 и РМК <2,0, n (%)	20 (34,5%)
Количество пациентов с SSS <4,0 и РМК ≥2,0, n (%)	33 (57%)
Сравнение ПСМ и динамической ОФЭКТ (модель 1САС)	
Количество пациентов с SSS ≥4,0 и РМК <2,0, n (%)	3 (5%)
Количество пациентов с SSS ≥4,0 и РМК ≥2,0, n (%)	2 (3,5%)
Количество пациентов с SSS <4,0 и РМК <2,0, n (%)	21 (36,5%)
Количество пациентов с SSS <4,0 и РМК ≥2,0, n (%)	32 (55%)

Примечание: n – количество пациентов; 1САС – однокомпарментная модель обработки с коррекцией аттенюации; NRAC – модель обработки Net Retention с коррекцией аттенюации; SDS – summed difference score; SRS – summed rest score; SSS – summed stress score; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ПСМ – перфузионная сцинтиграфия миокарда; покой-МК – миокардиальный кровоток в покое; РМК – резерв миокардиального кровотока; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ΔМК – разница стресс-МК и покой-МК.

По общепринятому подходу клинически значимыми дефекты миокардиальной перфузии являются при нарушении перфузии с SSS и SDS ≥4,0 [56,62,70]. Исходя из этой классификации только 5 (9%) пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА имели значимые дефекты перфузии в нашем исследовании.

Резерв миокардиального кровотока относили к сниженному при его значении <2,0, основываясь на работах, проведенных при помощи ПЭТ, где в большинстве случаев пациентов с РМК <2 относят к группе высокого риска, а при 1,5-2,0 – пограничного риска [4,91,104]. При анализе количественных данных динамической ОФЭКТ миокарда установили, что большее количество пациентов имели сниженный РМК (<2,0) – 22 (38%) и 24 (41%), по моделям обработки

NRAC и ICAC, соответственно. В данной работе впервые была показана частота сниженного резерва, по данным динамической ОФЭКТ миокарда, выполненной на гамма-камере с CZT-детекторами, у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА. Ранее при помощи ПЭТ с ^{18}F -ФДГ на маленькой выборке пациентов (12 человек) было показано, что 7 (58%) имеют сниженный резерв на фоне отсутствия обструктивного поражения КА [85]. По данным других авторов пациенты с необструктивным атеросклеротическим поражением КА имеют значения МК и РМК выше, по сравнению с пациентами со стенозами КА $\geq 50\%$, при этом показатель РМК может варьировать от 1,5 до 3,5, по данным динамической ОФЭКТ миокарда, выполненной на гамма-камере с CZT-детекторами [14,30,40,86] и от 1,5 до 3,0, по данным ПЭТ миокарда [43,67,94].

Графики распределения значений скинтиграфических показателей ПСМ и динамической ОФЭКТ представлены на рисунках 7-9.

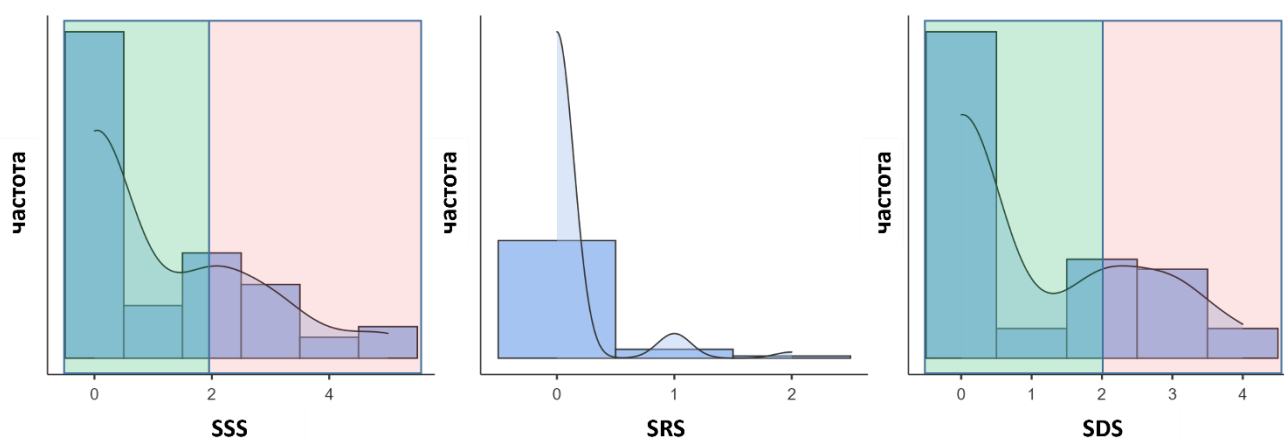


Рисунок 7 – Графики распределения значений полуколичественных скинтиграфических показателей ПСМ: SDS – summed difference score; SRS – summed rest score; SSS – summed stress score; ПСМ – перфузионная скинтиграфия миокарда

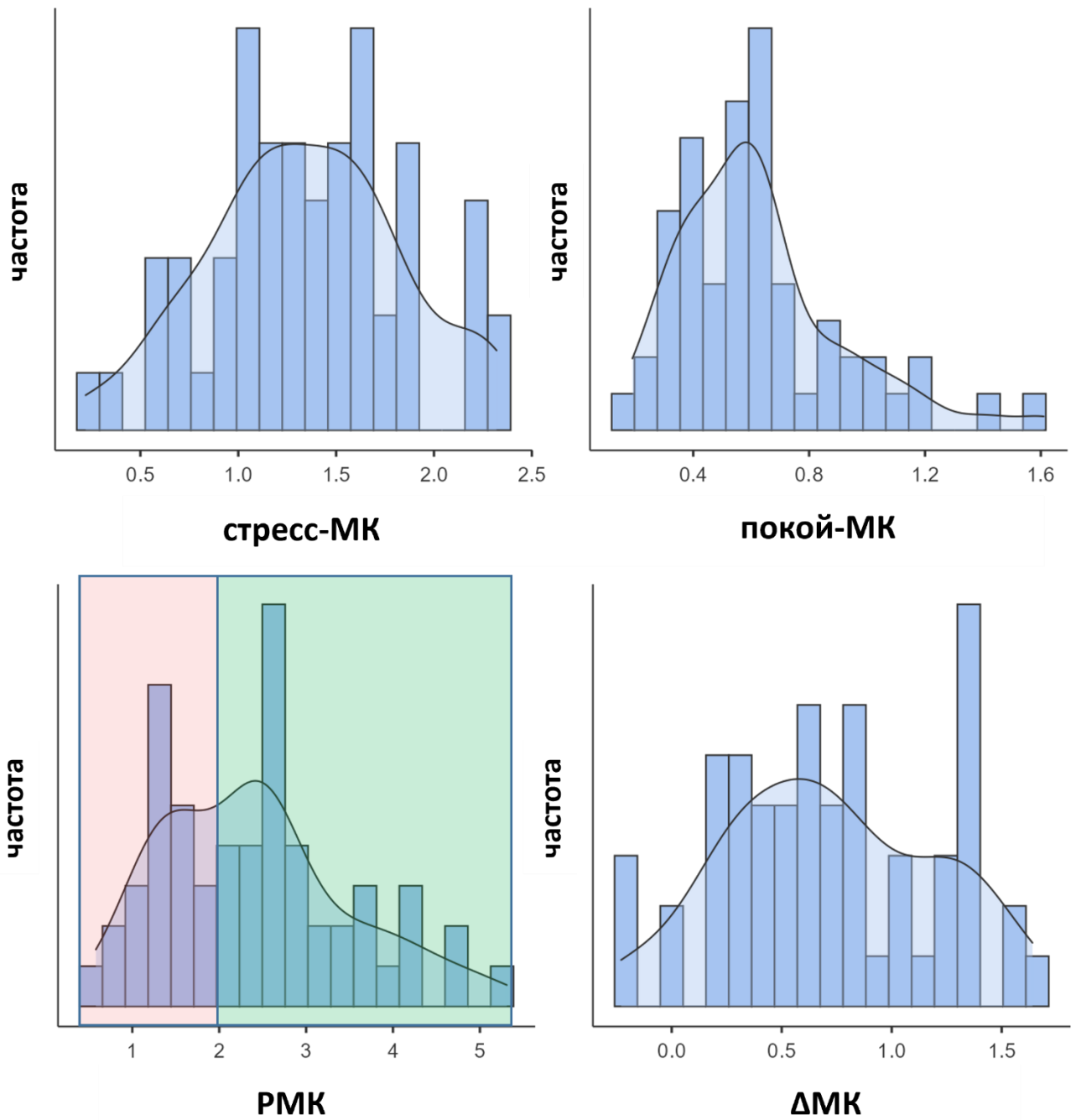


Рисунок 8 – Графики распределения значений количественных сцинтиграфических показателей динамической ОФЭКТ (NRAC): NRAC – модель обработки Net Retention с коррекцией аттенюации; покой-МК – миокардиальный кровоток в покое; РМК – резерв миокардиального кровотока; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке; Δ МК – разница стресс-МК и покой-МК

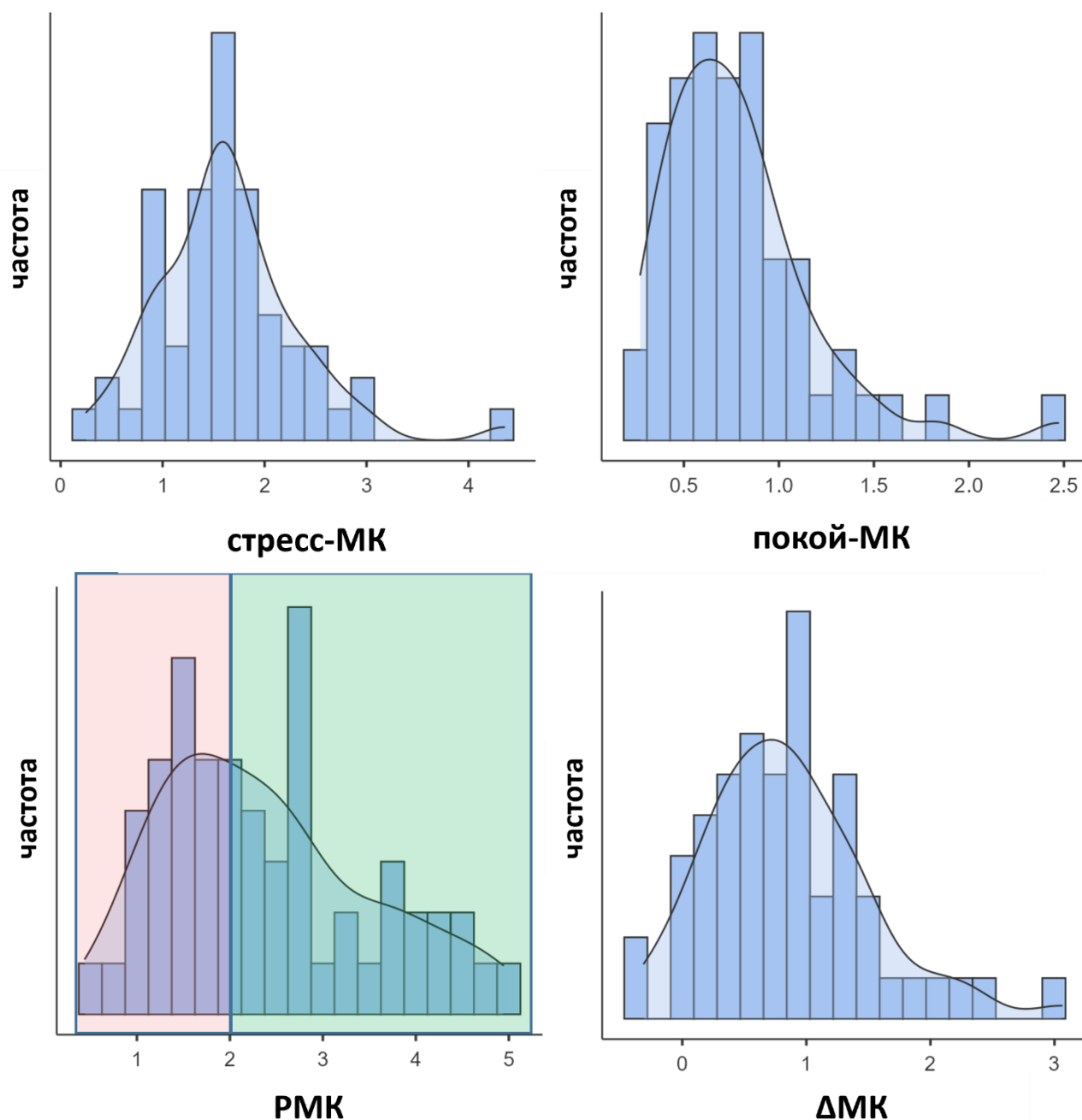


Рисунок 9 – Графики распределения значений количественных сцинтиграфических показателей динамической ОФЭКТ (1САС): 1САС – однокомпартментная модель обработки с коррекцией аттенюации; покой-МК – миокардиальный кровоток в покое; РМК – резерв миокардиального кровотока; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке; Δ МК – разница стресс-МК и покой-МК

Согласованность данных ПСМ и динамической ОФЭКТ миокарда (NRAC) была выявлена у 7 (12%) пациентов с $SSS \geq 2,0$ и $PMK < 2,0$, у 28 (48%) с $SSS < 2,0$ и $PMK \geq 2,0$. Однако 15 (26%) имели нормальный характер распределения

радиофармацевтического препарата и сниженный РМК, что может говорить о начальных этапах развития микроваскулярной дисфункции, которая не привела к ишемическим изменениям миокарда. Учитывая тот факт, что у 8 (14%) пациентов имели место $SSS \geq 2,0$ и сохраненный РМК, можно предположить, что причиной такого результата является глобальный характер оценки РМК, который нивелирует сниженный РМК в одном из сегментов ЛЖ за счет сохраненного значения в других сегментах.

При использовании модели 1САС получили схожие результаты: у 8 (14%) пациентов совпадало наличие дефектов перфузии со сниженным РМК и у 27 (46,5%) совпадало их отсутствие с сохраненным РМК. При этом 16 (27,5%) пациентов имели нормальный характер распределения радиофармацевтического препарата и сниженный РМК, и 7 (12%) были с $SSS \geq 2,0$ и сохраненным РМК.

Диаграммы сопоставления данных ПСМ и динамической ОФЭКТ миокарда (NRAC/1САС) представлены на рисунке 10.

При классификации пациентов на значения SSS и $SDS \geq 4,0$ наблюдалась еще меньшая согласованность полученных данных, что подтверждает преимущество количественных показателей кровотока и резерва, которые способны на ранних стадиях идентифицировать пациентов с признаками микроваскулярной дисфункции до развития умеренных и тяжелых дефектов стресс-индуцированной ишемии: 20 (34,5%) и 21 (36,5%) пациентов с $SSS < 4,0$ и РМК $< 2,0$, по моделям NRAC и 1САС, соответственно.

При направлении пациентов на МСКТ-КТ у 22 (38%) был установлен диагноз ИБС (I20.8), у 50 (86%) – гипертоническая болезнь (I11.9), у 21 (36%) сочетание ИБС и гипертонической болезни. После проведения ПСМ у 33 (57%) пациентов установлен диагноз ИБС, остальные продолжили наблюдение с основным диагнозом гипертоническая болезнь.

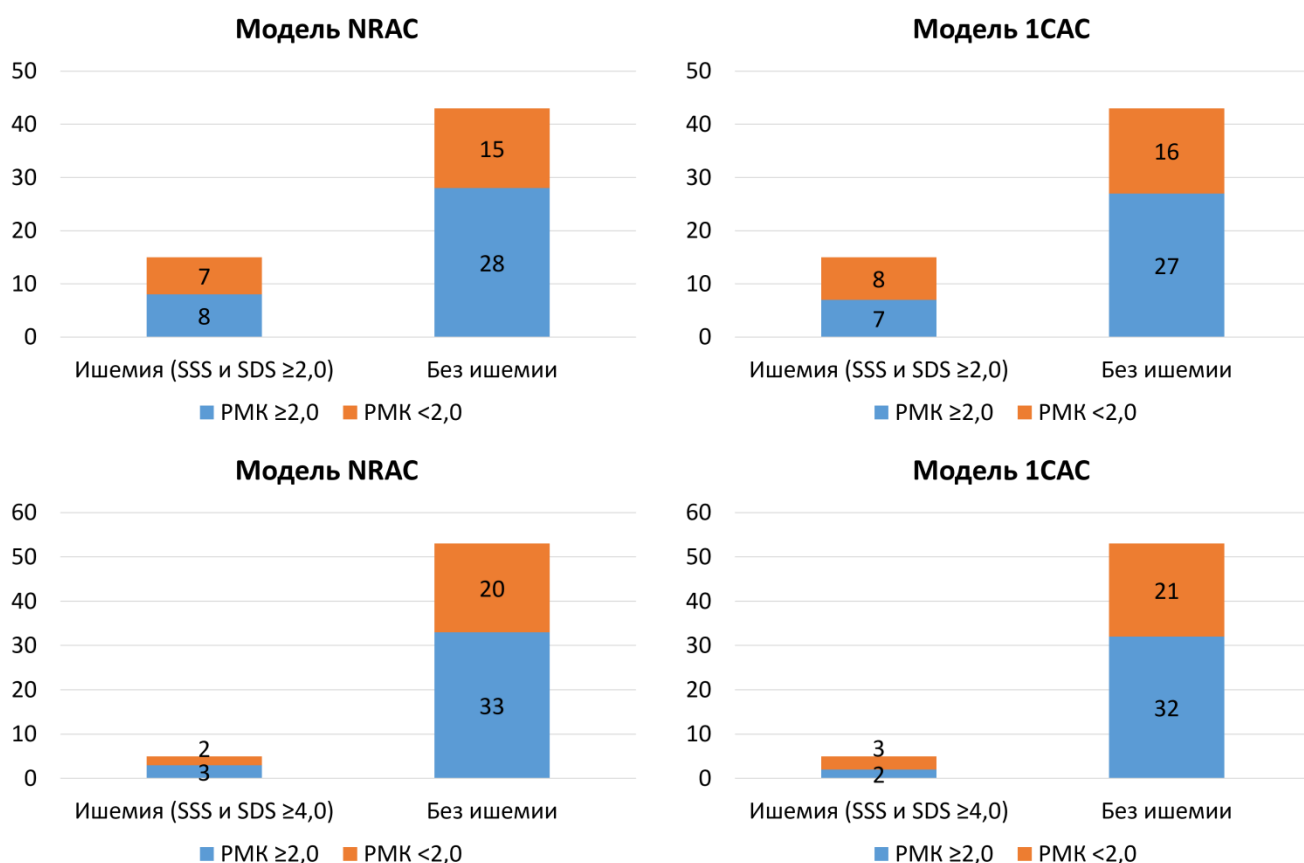


Рисунок 10 – Диаграммы сопоставления данных ПСМ и динамической ОФЭКТ миокарда (NRAC/1CAC): 1CAC – однокомпарментная модель обработки с коррекцией аттенюации; NRAC – модель обработки Net Retention с коррекцией аттенюации; SDS – summed difference score; SSS – summed stress score; ПСМ – перфузионная скintiграфия миокарда; РМК – резерв миокардиального кровотока; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Данные динамической ОФЭКТ миокарда рассчитывали с использованием двух моделей – NRAC и 1CAC. Значительная часть пациентов 50 (86%) были классифицированы в одну и ту же группу по значению РМК при использовании разных моделей обработки. Все количественные скintiграфические показатели, рассчитанные по моделям NRAC и 1CAC, имели сильные положительные корреляционные взаимосвязи между собой: стресс-МК ($\rho=0,79$, $p<0,001$), покой-МК ($\rho=0,80$, $p<0,001$), РМК ($\rho=0,79$, $p<0,001$) и Δ МК ($\rho=0,83$, $p<0,001$), поэтому для дальнейшего анализа использовались одна модель – NRAC. Анализ Бланда-Альтмана показал, что обе модели сопоставимы друг с другом ($p=0,73$) со средним значением разницы РМК 0,03 (ДИ -0,15-0,23), графики Бланда-Альтмана представлены на рисунке 11. В связи с этим, для дальнейшего анализа

использовали одну модель NRAC, так как рекомендации разработчиков программы обработки INVIA допускают использование любой из этих двух моделей для клинических исследований [112].

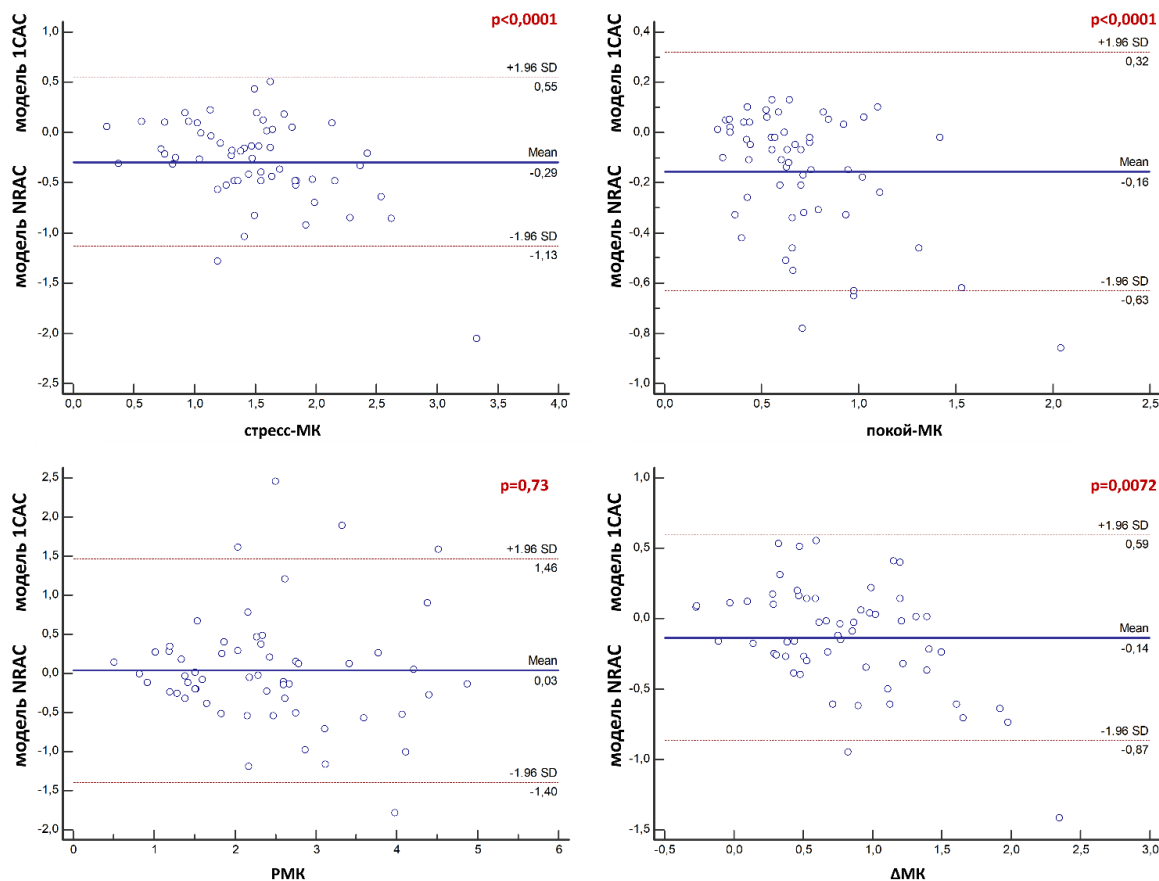


Рисунок 11 – Графики Бланда-Альтмана: p-value – уровень статистической значимости; 1CAC – однокомпартментная модель обработки с коррекцией аттенюации; NRAC – модель обработки Net Retention с коррекцией аттенюации; покой-МК – миокардиальный кровоток в покое; PMK – резерв миокардиального кровотока; стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке; ΔМК – разница стресс-МК и покой-МК

Таким образом, среди пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА у 15 (26%) человек было установлено нарушение миокардиальной перфузии (SSS и $SDS \geq 2,0$) и 22-24 пациента (38-41%) со сниженным PMK $< 2,0$, рассчитанному по двум моделям обработки динамических данных ОФЭКТ. Однако у 23 (40%) пациентов отмечалось несоответствие картины ПСМ и показателя PMK, в большинстве случаев за счет отсутствия видимого дефекта миокардиальной перфузии и сниженного PMK, что можно

интерпретировать как начальные этапы развития микроваскулярной дисфункции и ИБС.

3.3 Ассоциация миокардиального кровотока и резерва с данными мультиспиральной компьютерной томографии сердца – коронарной ангиографии

Для реализации задачи, посвященной изучению ассоциации миокардиального кровотока и резерва с выраженностью кальциноза коронарных артерий были использованы данные о 52 пациентах (возраст $55,0 \pm 9,8$ лет, 36 мужчин), прошедшие в рамках исследования динамическую ОФЭКТ миокарда и МСКТ-КГ с анализом кальциевого индекса (КИ) по методу Агатстона [1].

В зависимости от тяжести кальциноза КА (ККА), в соответствии с принятой классификацией [1,175], были сформированы три группы пациентов: 1. Без кальциноза КА (КИ = 0 ед. Агатстона); 2. С легкой степенью кальциноза КА (КИ = 1-100 ед. Агатстона); 3. С умеренной степенью кальциноза КА (КИ = 101-400 ед. Агатстона). В данной выборке не встречались пациенты со значением КИ >400 ед. Агатстона. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Клиническая характеристика пациентов с различной выраженностью кальциноза коронарных артерий

Показатели	I группа: КИ 0 ед. Агатстона, n=19	II группа: КИ 1-100 ед. Агатстона, n=21	III группа: КИ 101- 400 ед. Агатстона, n=12	p- value
Возраст, годы	49,7±8,0	55,7±10,0	62,2±7,6	0,001
Мужской пол, n (%)	14 (74%)	16 (76%)	6 (50%)	0,25
Боль в грудной клетке, n (%):	14 (74%)	18 (86%)	6 (50%)	0,15
Типичная стенокардия	4 (21%)	5 (24%)	0 (0%)	
Атипичная стенокардия	9 (47,5%)	9 (43%)	3 (25%)	
Неангинозная боль	1 (5,5%)	4 (19%)	3 (25%)	
Одышка при ФН, n (%)	14 (74%)	13 (62%)	10 (83%)	0,41
Боль в грудной клетке и одышка при ФН, n (%)	14 (74%)	17 (81%)	6 (50%)	0,16

Продолжение таблицы 5

ПТВ ИБС				0,16
<5%	1 (5%)	2 (10%)	0 (0%)	
5-15%	11(58%)	5 (24%)	7 (58%)	
>15%	7 (37%)	14 (67%)	5 (42%)	
Значение ПТВ ИБС, %	12,0 (10,0; 17,0)	19,0 (11,0; 26,0)	17,1 (11,0; 24,0)	0,13
Общее количество ФР ССЗ, n	3,0 (1,0; 3,0)	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (2,0; 3,0)	0,08
Количество ФР ССЗ, n (%):				0,25
1	5 (26%)	1 (5%)	2 (17%)	
2	3 (16%)	3 (14%)	3 (25%)	
3	7 (37%)	11 (52%)	5 (41%)	
≥4	4 (21)	6 (29%)	2 (17%)	
Ишемическая болезнь сердца, n	5 (26%)	6 (29%)	7 (58%)	0,3
Артериальная гипертензия, n (%)	12 (63%)	17 (81%)	10 (83%)	0,13
Стаж артериальной гипертензии, годы	7,0 (0,6; 18,0)	8,5 (3,0; 17,0)	14,3 (5,0; 26,0)	0,54
САД, мм рт.ст.	125,0 (120,0;130,0)	120,0 (115,0; 130,0)	120,0 (120,0; 40,0)	0,66
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (80,0; 80,0)	80,0 (75,0; 80,0)	80,0 (70,0; 80,0)	0,65
Дислипидемия (на момент исследования), n (%)	12 (63%)	15 (71%)	3 (25%)	0,03
Гиперхолестеринемия (на момент исследования), n (%)	10	9	3	0,31
Курение, n (%)	6 (32%)	9 (43%)	0 (0%)	0,03
Индекс курильщика, пачка/годы	28,0 (0,1; 35,0)	20,0 (10,0; 30,0)	0,0 (0,0; 0,0)	1,0
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	12 (63%)	17 (81%)	6 (50%)	0,21
Ожирение (ИМТ ≥30,0 кг/м ²), n (%)	6 (32%)	5 (24%)	6 (50%)	0,24
ИМТ, кг/м ²	28,6 (28,1; 30,5)	28,4 (27,0; 30,1)	30,5 (27,4; 33,4)	0,29
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	0 (0%)	4 (19%)	1 (8%)	0,11

Продолжение таблицы 5

Сахарный диабет второго типа, n (%)	0 (0%)	2 (10%)	2 (17%)	0,19
СКФ, мл/мин/1,73м ²	76,65 (75,01;102,9)	75,49 (65,70; 80,82)	77,07 (71,11;85,51)	0,48
ФВ ЛЖ (по данным ЭХОКГ), %	65,5 (64,5; 67,5)	66,0 (64,0; 67,0)	65,0 (65,0; 67,0)	0,92
КДО ЛЖ (по данным ЭХОКГ), мл	108,5 (95,0; 112,0)	110,5 (100,0; 120,0)	120,0 (102,0; 130,0)	0,30
КСО ЛЖ (по данным ЭХОКГ), мл	36,0 (31,0; 40,0)	40,0 (33,0; 45,0)	43,78 (37,0; 49,0)	0,06
Медикаментозная терапия (на момент включения в исследование)				
Бета-адреноблокаторы, n (%)	5 (26%)	11 (52%)	4 (33%)	0,18
иАПФ, n (%)	5 (26%)	4 (19%)	3 (25%)	0,86
БРА II, n (%)	1 (5%)	4 (19%)	2 (17%)	0,37
Диуретики, n (%)	0 (0%)	3 (14%)	1 (8%)	0,23
Антагонисты кальциевых каналов, n (%)	2 (11%)	4 (19%)	4 (33%)	0,23
Антиангинальные препараты, n (%)	3	5	2	0,91
Антиагреганты, n (%)	8	7	5	0,59
ЛСТ, n (%)	10 (53%)	8 (38%)	10 (83%)	0,02
Доля больных, достигших целевого значения ХС ЛНП <1,4 ммоль/л на фоне терапии статинами, n (%)	2 (20%)	2 (25%)	1 (10%)	0,76

Примечание: n – количество пациентов; p-value – уровень статистической значимости; БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина; ДАД – диастолическое артериальное давление; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИМТ – индекс массы тела; КИ – коронарный индекс (ед. Агатстона); КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ЛСТ – липидснижающая терапия; ОХС – общий холестерин; ПТВ ИБС – промежуточная предстесовая вероятность ишемической болезни сердца; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФН – физическая нагрузка; ФР – факторы риска; ХС ЛНП – холестерин липопротеины низкой плотности; ЭХОКГ – эхокардиография.

Пациенты с умеренным кальцинозом КА были статистически значимо старше, по сравнению с таковыми в первой и второй группах ($p=0,001$). По частоте наличия факторов риска ССЗ группы статистически значимо не различались между собой, кроме факта курения, за счет отсутствия курящих пациентов в группе с умеренным кальцинозом КА ($n=12$, мужчин 50%).

По данным анализа липидного профиля в сыворотке крови (на момент проведения исследования) отмечалось статистически значимое ($p=0,03$) преобладание пациентов с нарушениями липидного обмена в группах без кальциноза КА и легкого кальциноза КА, по сравнению с пациентами с умеренным кальцинозом КА: 63%, 71% и 25%, соответственно. Пациенты были сопоставимы по получаемой медикаментозной терапии за исключением приема липидснижающих препаратов ($p=0,02$), которые чаще получали пациенты группы с умеренным кальцинозом КА: 53%, 38% и 83%, в первой, второй и третьей группах, соответственно. Стоит отметить, что группы не различались между собой по количеству пациентов, достигших целевое значение ХС ЛНП на фоне приема липидснижающих препаратов: 20%, 25% и 10 %, в первой, второй и третьей группах, соответственно. Малое количество пациентов достигших целевых значений ХС ЛНП является одной из основных проблем современной кардиологии, так в России по данным исследования DYSIS только 12% достигает на фоне приема липидснижающей терапии низких показателей липидного профиля среди пациентов очень высокого риска [164]

При оценке лабораторных показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови и коагулограммы группы не показали статистически значимых различий между собой (таблица 6), наблюдалась тенденция к более высоким уровням холестерина у пациентов в первой и во второй групп, что может быть обусловлено меньшей частотой приема липидснижающих препаратов среди этих пациентов.

Таблица 6 – Лабораторные показатели крови у пациентов с различной выраженностью кальциноза коронарных артерий

Показатели	I группа: КИ 0 ед. Агатстона, n=19	II группа: КИ 1-100 ед. Агатстона, n=21	III группа: КИ 101-400 ед. Агатстона, n=12	p- value
Липидный профиль				
ОХС, ммоль/л	5,34 (3,43; 6,06)	4,94 (4,32; 6,36)	3,98 (3,62; 4,85)	0,2
ТГ, ммоль/л	1,13 (0,85; 2,14)	1,54 (0,91; 2,42)	1,35 (1,05; 1,73)	0,68
ХС ЛНП, ммоль/л	3,33 (1,70; 3,79)	3,00 (2,51; 3,61)	1,79 (1,52; 2,55)	0,16
ХС ЛВП, ммоль/л	1,30 (1,13; 1,46)	1,37 (1,10; 1,77)	1,55 (1,23; 1,89)	0,43
ХС ЛНП/ХС ЛВП	2,14 (1,50; 3,03)	2,18 (1,60; 3,10)	1,62 (0,79; 2,32)	0,15
ИА	2,62 (1,98; 3,38)	2,58 (1,87; 3,93)	2,07 (1,03; 2,93)	0,20
ХСне-ЛВП, ммоль/л	3,79 (2,24; 4,76)	3,58 (2,99; 4,43)	2,81 (2,12; 3,39)	0,17
Биохимический анализ крови				
Глюкоза, ммоль/л	5,68 (5,11; 6,16)	6,14 (5,53; 6,48)	5,60 (5,37; 6,14)	0,23
Креатинин, мкмоль/л	80,0 (61,0; 91,0)	84,25 (75,0; 99,0)	83,44 (73,0; 94,0)	0,26
АСТ, ед/л	17,0 (14,6; 20,0)	19,3 (15,0; 25,0)	21,66 (18,5; 23,0)	0,30
АЛТ, ед/л	20,5 (18,0; 27,1)	21,95 (16,0; 31,5)	22,88 (14,0; 20,20)	0,25
КФК, ед/л	99,0 (51,0; 122,0)	96,0 (77,5; 159,0)	91,34 (74,0; 107,0)	0,67
СРБ, мг/л	4,25 (2,85; 62,1)	3,3 (2,85; 4,05)	16,86 (1,60; 6,80)	0,17
NT-proBNP, пг/мл	120,0 (23,3; 250,0)	171,0 (51,1; 419,0)	335,0 (246,0; 453,0)	0,50
Общий анализ крови				
Эритроциты, 10E12/л	4,73 (4,34; 5,27)	4,87 (4,66; 5,08)	4,86 (4,54; 5,51)	0,92
Лейкоциты, 10E9/л	5,91 (5,24; 8,80)	5,82 (5,28; 7,06)	6,59 (5,60; 8,10)	0,67
Тромбоциты, 10E9/л	215,5 (188,0; 277,0)	244,0 (204,0; 280,0)	271,25 (234,0; 315,0)	0,36
Гемоглобин, г/л	149,0 (128,0; 166,0)	144,0 (136,0; 152,0)	145,1 (139,0; 150,0)	0,95

Продолжение таблицы 6

Гематокрит, %	43,0 (39,9; 47,0)	44,0 (41,0; 46,0)	44,8 (44,6; 46,0)	0,17
СОЭ, мм/ч	8,00 (2,50; 15,50)	7,0 (4,0; 14,0)	13,4 (4,0; 15,0)	0,71
Коагулограмма				
МНО, отн. ед	0,99 (0,97; 1,02)	0,94 (0,90; 0,99)	0,98 (0,91; 1,02)	0,09
АЧТВ, сек	28,70 (25,80; 30,20)	28,20 (26,50; 30,60)	29,81 (25,95; 29,0)	0,67
Фибриноген, г/л	2,86 (2,31; 3,48)	2,64 (2,34; 3,20)	3,19 (2,73; 3,41)	0,14

Примечание: n – количество пациентов; p-value – уровень статистической значимости; NT-proBNP – N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ИА – индекс атерогенности; КИ – коронарный индекс (ед. Агатстона); КФК – креатининфосфокиназа; МНО – международное нормализованное отношение; ОХС – общий холестерин; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеины высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеины низкой плотности; ХС ЛНП/ХС ЛВП – отношение холестерин липопротеинов низкой плотности к холестерин липопротеинам высокой плотности; ХС не-ЛВП – не холестерин липопротеины высокой плотности.

По данным МСКТ-КТ наблюдалось статически значимо более выраженное поражение КА: значения максимального сужения КА были прямо пропорциональны увеличению КИ ($p=0,04$): 20,0 (0,0; 40,0) и 30,0 (25,0; 40,0) и 40,0 (37,5; 45,0)%, соответственно, в каждой группе. Увеличение степени стенозирования просвета КА пропорционально увеличению содержания кальция вполне логично и отражает известную взаимосвязь между этими показателями [1,145].

Анализ глобальных данных динамической ОФЭКТ миокарда представлен в таблице 7.

Стандартные индексы ПСМ, покой-МК, а также характеристики гемодинамики и сократимости ЛЖ в покое и при нагрузке статистически значимо

не различались в группах. При этом наблюдались статистически значимые ($p < 0,05$) различия по количественным показателям динамической ОФЭКТ миокарда: стресс-МК, РМК и ΔМК. При анализе групп по парам было установлено, что стресс-МК и ΔМК достоверно ниже в группе с умеренным кальцинозом КА по сравнению с группой без кальциноза КА, а РМК – ниже в группе с умеренным кальцинозом КА по сравнению с группами без кальциноза КА и с легким кальцинозом КА. Данные результаты свидетельствуют, что количественные показатели динамической ОФЭКТ более точно отражают атеросклеротическую нагрузку на КА, даже на фоне необструктивного процесса.

Таблица 7 – Анализ глобальных данных МСКТ-КТ и ОФЭКТ миокарда у пациентов с различной выраженностью кальциноза коронарных артерий

Показатели	I группа: КИ 0, n=19	II группа: КИ 1-100, n=21	III группа: КИ 101- 400, n=12	Критерий Краскела- Уоллиса, p- value	Критерий Геймса- Хоуэлла, p-value		
					Группы		
					I и II	I и III	II и III
Кальциевый индекс, ед. Агатстона	0,0 (0,0; 0,0)	40,0 (14,0; 62,0)	249,0 (114,0; 295,0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Максимальный стеноз КА, %	20,0 (0,0; 40,0)	30,0 (25,0; 40,0)	40,0 (37,5; 45,0)	0,04	0,64	0,006	0,02
SSS, баллы	0,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 3,0)	1,5 (0,0; 2,5)	0,13	0,14	0,25	0,99
SRS, баллы	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,50	0,59	0,59	0,99
SDS, баллы	0,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 3,0)	0,5 (0,0; 2,5)	0,19	0,13	0,37	0,99
ФВ ЛЖ (нагрузка), %	69,0 (64,0; 75,0)	67,0 (64,0; 69,0)	69,0 (61,0; 72,5)	0,43	0,79	0,63	0,92
КДО ЛЖ (нагрузка), мл	110,0 (103,0; 124,0)	105,0 (95,0; 132,0)	106,5 (99,0; 112,5)	0,39	0,98	1,0	0,99
КСО ЛЖ (нагрузка), мл	37,0 (27,0; 48,0)	36,0 (31,0; 46,0)	32,0 (28,5; 43,0)	0,80	0,62	0,83	0,99
ФВ ЛЖ (покой), %	71,0 (65,0; 75,0)	70,0 (65,0; 72,0)	67,5 (62,5; 72,5)	0,58	0,47	0,33	0,75
КДО ЛЖ (покой), мл	103,0 (99,0; 129,0)	116,0 (98,0; 121,0)	100,5 (85,5; 107,5)	0,22	0,88	0,19	0,09

Продолжение таблицы 7

КСО ЛЖ (покой), мл	37,0 (26,0; 38,0)	33,0 (30,0; 44,0)	32,0 (25,0; 36,0)	0,68	0,82	0,42	0,49
Стресс-МК, мл/мин/г	1,52 (1,31; 1,66)	1,33 (1,02; 1,63)	0,91 (0,64; 1,4)	0,04	0,27	0,03	0,21
Покой-МК, мл/мин/г	0,51 (0,38; 0,77)	0,46 (0,37; 0,62)	0,57 (0,47; 0,82)	0,47	0,73	0,69	0,35
РМК	2,84 (2,18; 3,9)	2,54 (2,18; 3,08)	1,6 (1,48; 2,07)	0,003	0,45	0,002	0,003
ΔМК, мл/мин/г	0,83 (0,73; 1,26)	0,78 (0,49; 1,3)	0,55 (0,21; 0,85)	0,02	0,89	0,03	0,07

Примечание: n – количество пациентов; p-value – уровень статистической значимости; SDS – summed difference score; SRS – summed rest score; SSS – summed stress score; КА – коронарная артерия; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; КИ – кальциевый индекс (ед. Агатстона); МСКТ-КГ – мультиспиральная компьютерная томография сердца – коронарная ангиография; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; покой-МК – миокардиальный кровоток в покое; РМК – резерв миокардиального кровотока; стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ΔМК – разница стресс-МК и покой-МК.

Для оценки регионарных данных динамической ОФЭКТ миокарда было проанализировано 156 сосудистых регионов (таблица 8).

Таблица 8 – Анализ регионарных данных МСКТ-КГ и ОФЭКТ миокарда у пациентов с различной выраженностью кальциноза коронарных артерий

Показатели	I группа: КИ 0, n=101	II группа: КИ 1-100, n=41	III группа: КИ 100- 400, n=14	Критерий Краскела- Уоллиса, p-value	Критерий Геймса- Хоуэлла, p-value		
					Группы		
					I и II	I и III	II и III
Кальциевый индекс, ед. Агатстона	0,0 (0,0; 0,0)	20,0 (10,0; 45,0)	179,0 (119,0; 213,0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Максимальн ый стеноз КА, %	0,0 (0,0; 15,0)	30,0 (10,0; 45,0)	40,0 (35,0; 45,0)	<0,001	<0,001	<0,001	0,03

Продолжение таблицы 8

SS, баллы	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,18	0,36	0,40	0,79
RS, баллы	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,10	0,99	0,51	0,48
DS, баллы	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,28	0,24	0,57	0,95
Стресс-МК, мл/мин/г	1,47 (1,16; 1,75)	1,34 (0,93; 1,72)	0,10 (0,67; 1,67)	0,03	0,62	0,04	0,19
Покой-МК, мл/мин/г	0,56 (0,43; 0,76)	0,53 (0,40; 0,66)	0,62 (0,38; 0,98)	0,51	0,87	0,67	0,54
PMK	2,53 (1,91; 3,46)	2,38 (1,95; 2,83)	1,76 (1,49; 2,12)	0,004	0,22	<0,001	0,01
ΔМК, мл/мин/г	0,81 (0,59; 1,18)	0,73 (0,48; 1,08)	0,43 (0,18; 0,69)	0,003	0,52	0,004	0,03

Примечание: n – количество пациентов; p-value – уровень статистической значимости; DS – difference score; RS – rest score; SS – stress score; КА - коронарная артерия; КИ – кальциевый индекс (ед. Агатстона); МСКТ-КГ – мультиспиральная компьютерная томография сердца – коронарная ангиография; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; покой-МК – миокардиальный кровоток в покое; PMK – резерв миокардиального кровотока; стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке; ΔМК – разница стресс-МК и покой-МК.

При регионарном анализе получили схожие результаты, как и при глобальной оценке МК и PMK. Стандартные индексы ПСМ и покой-МК также не различались между группами. Также, как и при глобальном анализе, группы статистически значимо различались по скинтиграфическим показателям динамической ОФЭКТ миокарда: стресс-МК, PMK и ΔМК. При анализе групп по парам было установлено, что стресс-МК достоверно ниже в регионах с умеренным кальцинозом КА по сравнению с регионами без кальциноза КА, а PMK и ΔМК – ниже в регионах с умеренным кальцинозом КА по сравнению с регионами без кальциноза КА и с легким кальцинозом КА.

При корреляционном анализе глобальных показателей были выявлены значимые взаимосвязи между КИ и скintiграфическими показателями: стресс-МК ($\rho=-0,46$, $p=0,003$), РМК ($\rho=-0,48$, $p=0,001$), Δ МК ($\rho=-0,48$, $p=0,0008$), SSS ($\rho=0,34$, $p=0,02$) и SDS ($\rho=0,28$, $p=0,046$), также максимальный стеноз имел обратную отрицательную взаимосвязь с РМК ($\rho=-0,30$, $p=0,04$) (рисунок 12).

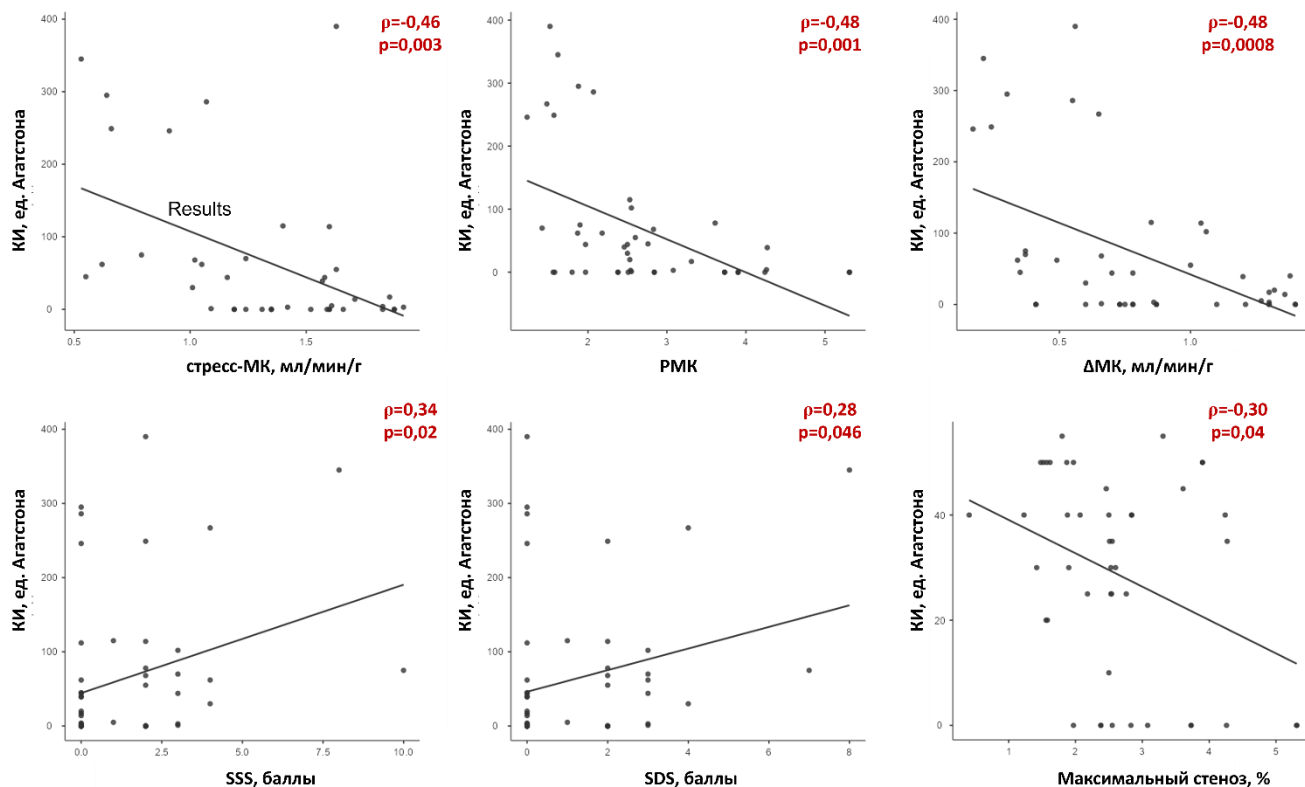


Рисунок 12 – Ассоциация глобальных показателей динамической ОФЭКТ миокарда и МСКТ-КГ: p-value – уровень статистической значимости; ρ – коэффициент корреляции Спирмена; SDS – summed difference score; SSS – summed stress score; КИ – кальциевый индекс; МСКТ-КГ – мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; РМК – резерв миокардиального кровотока; стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке; Δ МК – разница стресс-МК и покой-МК

При корреляционном анализе регионарных показателей были выявлены взаимосвязи между КИ и скintiграфическими показателями были слабее, но оставались статистически значимыми: стресс-МК ($\rho=-0,20$, $p=0,01$), РМК ($\rho=-0,22$, $p=0,008$), Δ МК ($\rho=-0,24$, $p=0,003$) и SS ($\rho=0,16$, $p=0,04$) (рисунок 13).

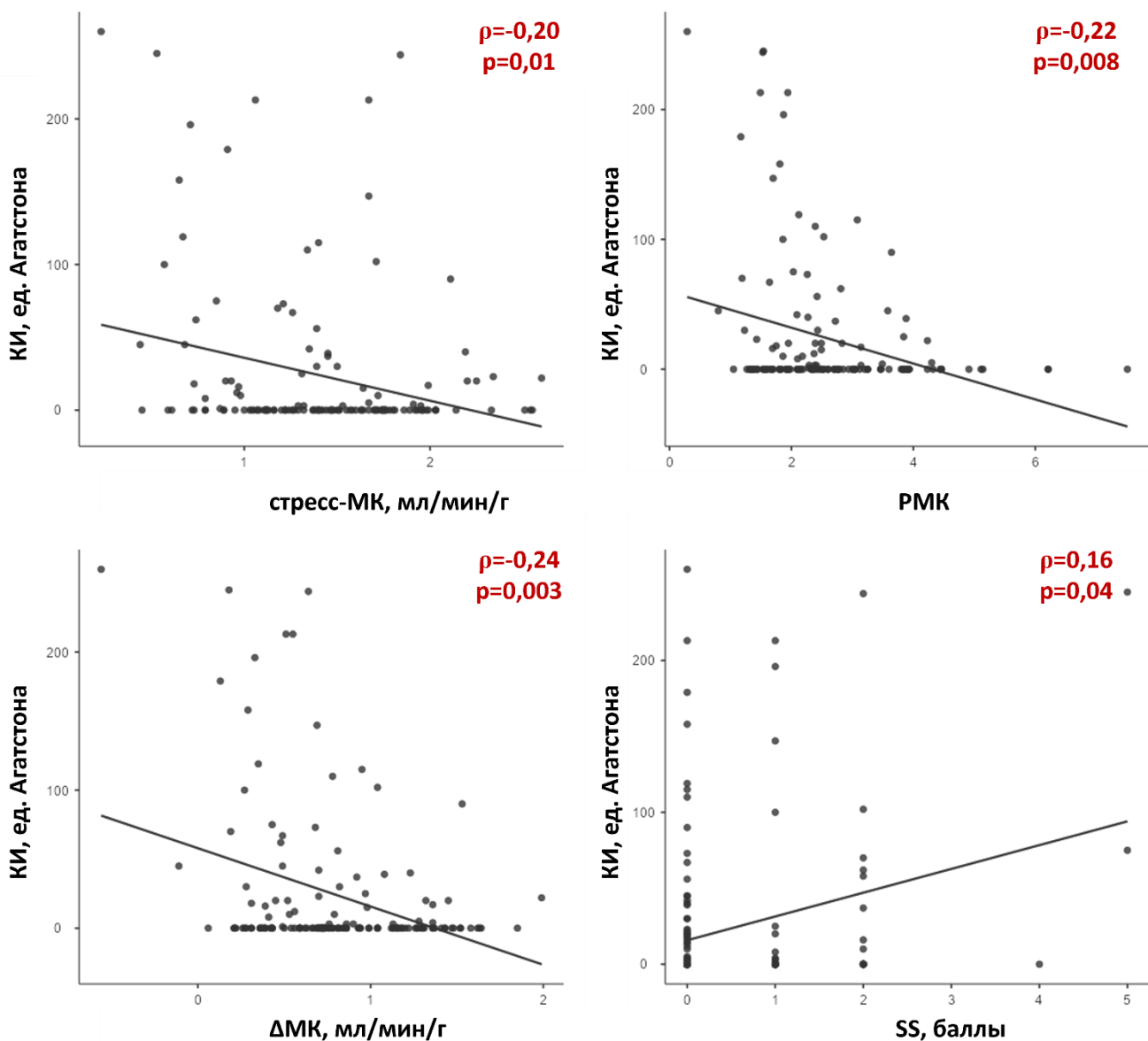


Рисунок 13 – Ассоциация регионарных показателей динамической ОФЭКТ миокарда и МСКТ-КГ: p-value – уровень статистической значимости; ρ – коэффициент корреляции Спирмена; SS – stress score; КИ – кальциевый индекс; МСКТ-КГ – мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; РМК – резерв миокардиального кровотока; стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке; ΔМК – разница стресс-МК и покой-МК

Полученные результаты согласуются с предыдущими работами, которые показали, что с увеличением КИ снижаются скintiграфические показатели стресс-МК и/или РМК по данным ПЭТ, как при глобальном, так и при регионарном анализе [4,28,104]. В исследовании Curillova Z. (2009) в группе пациентов с подозрением на ИБС также была установлена значимая обратная

отрицательная взаимосвязь КИ со стресс-МК ($\rho=-0,31$, $p=0,0002$) и РМК ($\rho=-0,28$, $p=0,001$), по данным ПЭТ с ^{82}Rb [28]. Важно отметить, что, как и в нашем исследовании, так и в работе Curillova et al. ассоциация КИ и сцинтиграфических показателей имели слабую силу, что может указывать на то, что в снижении стресс-МК и РМК играет роль совокупность клинических данных, в том числе факторы риска ССЗ.

С возрастом КИ растет и частота встречаемости выраженных стресс-индуцированных дефектов перфузии (прямая взаимосвязь КИ с SSS, SDS), подтверждающих ишемические изменения миокарда [4,104]. В нашем исследовании не было пациентов с высоким ККА (КИ ≥ 400 ед. Агатстона), так как в данной выборке не встретились подобные случаи. Стандартные сцинтиграфические показатели (SSS, SDS) и в нашем исследовании показали наличие прямой корреляционной взаимосвязи с КИ, но значительно меньшую чем количественные показатели динамической ОФЭКТ миокарда.

Bailly M. (2019) представили клинический случай 56-летней пациентки с высокой степенью ККА и нормальной миокардиальной перфузией, по данным стандартной ПСМ. При проведении динамической СЗТ ОФЭКТ установили снижение стресс-МК и РМК. В дальнейшем пациентке была проведена инвазивная коронарография и подтверждено трехсосудистое обструктивное поражение КА [8]. Из данного клинического примера следует, что проведение подсчета КИ и определение количественных сцинтиграфических показателей МД может способствовать повышению точности диагностики ИБС для изменения врачебной тактики.

Ранее было показано, что пациенты с высоким значением КИ, имеют большую вероятность наличия обструктивного атеросклеротического поражения КА и выраженной стресс-индуцированной ишемии [55]. Тем самым это объясняет, что КИ сам по себе является самостоятельным независимым предиктором развития НССС [49]. В настоящее время важную роль в кардиологии играют исследования, посвященные оценке прогноза и стратификации риска у пациентов необструктивным атеросклеротическим поражением КА.

В работе Aljizeeri A. (2021) КИ и РМК являлись независимыми предикторами развития внезапной сердечной смерти и нефатального инфаркта миокарда в периоде наблюдения 1,9 лет: при КИ равному 0 ед. Агатстона риск составил 0,39% против 4,55% при КИ ≥ 400 ед. Агатстона, при сохраненном РМК 0,76% против 2,09% при РМК $< 2,0$ [4]. Однако при многофакторном анализе добавление КИ к прогностическим моделям, включающим факторы риска ССЗ и РМК, не приводило к значимому улучшению моделей, что несомненно требует продолжения исследований в данном направлении [4,28,104].

В исследовании Patel K.K. (2022) 494 (37,8%) пациентов без кальциноза КА имели РМК $< 2,0$, по данным ПЭТ с ^{82}Rb , из них 46 (9%) пациентов умерли в периоде наблюдения 3,0 (1,7-4,7) лет [104]. Стоит отметить, что данная подгруппа пациентов имела высокую частоту артериальной гипертензии, сахарного диабета и дислипидемии. Данные результаты могут указывать на необходимость применения анатомо-физиологического подхода в диагностике пациентов с подозрением на ИБС, что можно обеспечить бесконтрастной КТ сердца для определения степени кальциноза КА и радионуклидными методами исследования (ПЭТ или динамической ОФЭКТ миокарда) для оценки состояния микроциркуляторного русла.

Для реализации задачи, посвященной изучению ассоциации миокардиального кровотока и резерва со структурой атеросклеротических бляшек были использованы данные о 55 пациентах (возраст $57,0 \pm 8,8$ лет, 31 мужчин), прошедшие в рамках исследования динамическую ОФЭКТ миокарда и МСКТ-КТ с количественным анализом структуры атеросклеротических бляшек без разделения на группы (таблица 9).

При количественном анализе структуры атеросклеротических бляшек у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий были получены следующие значения: общий объем АБ 2,4 (0,0; 138,1) мм³ или 2,5 (0,0; 7,2)%, объем мягкотканного компонента АБ 0,1 (0,0; 9,5) мм³ или 0,006 (0,0; 0,4)%, объем фиброзного компонента АБ 34,0 (0,0; 113,5) мм³ или 1,9 (0,0; 5,2)%, объем кальцинированного компонента АБ 3,5 (0,0; 20,5) мм³ или 0,2

(0,0;0,98)%. В целом, выборка характеризовалась небольшими объемами атеросклеротических бляшек, что объясняется необструктивным характером поражения коронарного русла.

Таблица 9 – Показатели динамической ОФЭКТ миокарда и количественной МСКТ-КТ

Показатели	Все пациенты, n=55
Динамическая ОФЭКТ миокарда	
Стресс-МК, мл/мин/г	1,59 (1,27;1,93)
Покой-МК, мл/мин/г	0,7 (0,5;0,94)
РМК	2,26 (1,61;3,01)
ΔМК, мл/мин/г	0,83 (0,46; 1,30)
Перфузионная сцинтиграфия миокарда	
SSS, баллы	0,0 (0,0; 2,0)
SRS, баллы	0,0 (0,0; 0,0)
SDS, баллы	0,0 (0,0; 2,0)
Количественная МСКТ-КТ	
Общий объем АБ, мм ³	2,4 (0,0;138,1)
Общий объем АБ, %	2,5 (0,0;7,2)
Объем мягкотканного компонента АБ, мм ³	0,1 (0,0;9,5)
Объем мягкотканного компонента АБ, %	0,006 (0,0;0,4)
Объем фиброзного компонента АБ, мм ³	34,0 (0,0;113,5)
Объем фиброзного компонента АБ, %	1,9 (0,0;5,2)
Объем кальцинированного компонента АБ, мм ³	3,5 (0,0;20,5)
Объем кальцинированного компонента АБ, %	0,2 (0,0;0,98)

Примечание: n – количество пациентов; SDS – summed difference score; SRS – summed rest score; SSS – summed stress score; АБ – атеросклеротическая бляшка; МСКТ–КТ – мультиспиральная компьютерная томография сердца – коронарная ангиография; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда; покой-МК – миокардиальный кровоток в покое; РМК – резерв миокардиального кровотока; стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке; ΔМК – разница стресс-МК и покой-МК.

При корреляционном анализе (рисунок 14) стресс-МК имел отрицательную взаимосвязь с общим объемом АБ в мм³ ($\rho=-0,38$, $p=0,008$) и в % ($\rho=-0,35$, $p=0,01$), объемом мягкотканного компонента АБ в мм³ ($\rho=-0,33$, $p=0,02$) и в % ($\rho=-0,32$, $p=0,03$), объемом фиброзного компонента в мм³ ($\rho=-0,35$, $p=0,02$) и в %

($\rho=-0,34$, $p=0,02$). В то время как покой-МК имел отрицательную взаимосвязь с общим объемом АБ в мм³ ($\rho=-0,48$, $p=0,0005$) и в % ($\rho=-0,41$, $p=0,003$), объемом мягкотканного компонента АБ в мм³ ($\rho=-0,5$, $p=0,0002$) и в % ($\rho=-0,52$, $p=0,0002$), объемом фиброзного компонента в мм³ ($\rho=-0,47$, $p=0,0007$) и в % ($\rho=-0,41$, $p=0,003$), объемом кальцинированного компонента в мм³ ($\rho=-0,33$, $p=0,02$) и в % ($\rho=-0,31$, $p=0,03$). Резерв МК и Δ МК, а также стандартные индексы ПСМ не имели статистически значимой взаимосвязи с количественными показателями МСКТ-КГ.

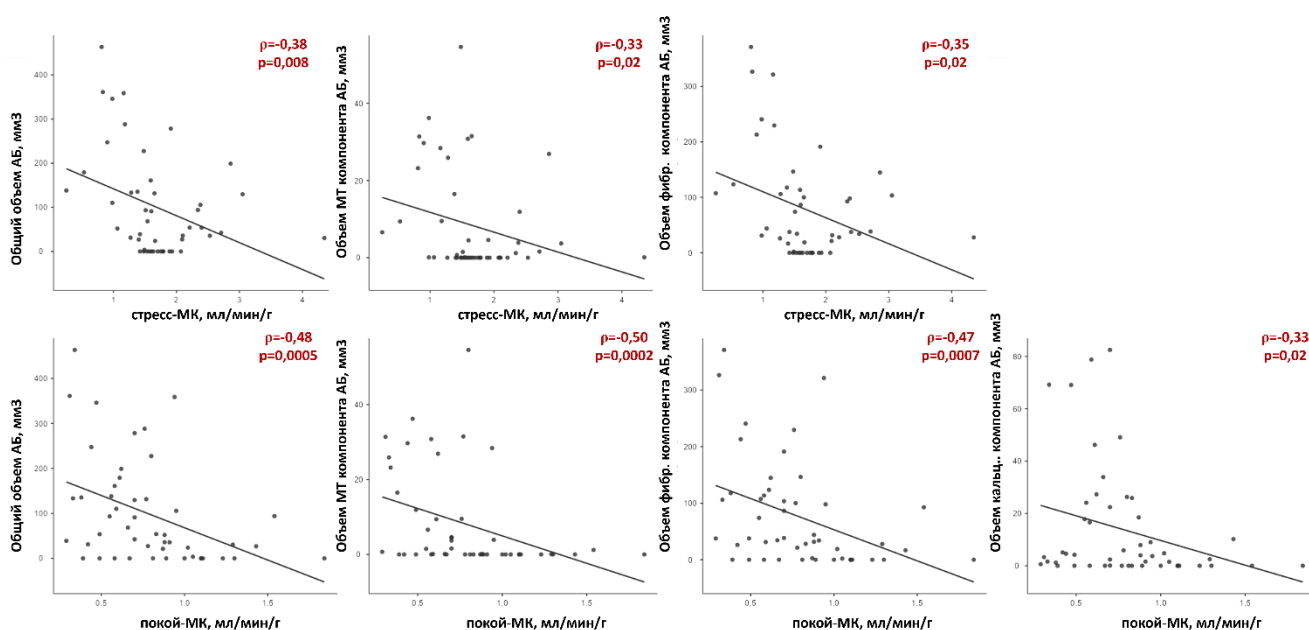


Рисунок 14 – Ассоциация показателей динамической ОФЭКТ миокарда и количественной МСКТ-КГ: p-value – уровень статистической значимости; ρ – коэффициент корреляции Спирмена; АБ – атеросклеротическая бляшка; кальц. компонент – кальцинированный компонент; МСКТ-КГ – мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография; МТ – мягкотканый компонент; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; покой-МК – миокардиальный кровоток в покое; стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке; фибр. компонент – фиброзный компонент

В соответствии клиническими рекомендациями [72,150], МСКТ-КГ является методом выбора у пациентов низкого риска, к которым могут относиться лица с необструктивным поражением коронарного русла. Современные возможности программного обеспечения позволяют выполнять структурный анализ каждой АБ. Морфологические характеристики атеросклеротической

бляшки, такие как объем и ее структурный состав, могут использоваться для прогнозирования риска развития НССС [12,15,39].

В исследовании Uusitalo V. (2017) продемонстрировано, что комплексная оценка риска с помощью МСКТ-КТ, объединяющая бремя бляшки, ее расположение и состав обеспечивает улучшенную стратификацию риска и адекватное прогнозирование будущих НССС у пациентов с подозрением на ИБС. Показатель риска МСКТ-КТ был значительно повышен у пациентов с НССС по сравнению с пациентами без событий и обеспечивал независимую прогностическую ценность: $18,8 \pm 9,1$ против $11,4 \pm 7,6$, $p < 0,001$, 95% ДИ 14,5-23,1 и 10,7-12,1, соответственно [129]. В исследовании Van Assen M. (2019) результаты количественной МСКТ-КТ обладали дискриминационной способностью для прогнозирования будущих кардиологических событий и значительно улучшали прогностическое значение по сравнению с факторами риска, увеличивая точность с 0,629 до 0,872 [131]. Применение количественной оценки МСКТ-КТ показало более высокую диагностическую эффективность, по сравнению с визуализирующими методами диагностики ишемии (ОФЭКТ 76%, ПЭТ 8%, стресс-МРТ 16%) для выявления обструктивной ИБС [83]. Однако на сегодняшний день имеется ограниченное количество работ по изучению взаимосвязи между прогрессированием атеросклероза и радионуклидными методами оценки МК и РМК, а также в аспекте развития НССС у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА. В исследовании Gu H. (2021) показали, что в периоде наблюдения 2 года прогрессирование АБ в КА выше в группе пациентов с НССС на фоне необструктивного поражения КА, при этом ДЛП, СД и отягощенная наследственность по ССЗ являлись независимыми предикторами НССС [50].

В небольшом исследовании ($n=51$) пациенты с РМК $\leq 2,0$, по данным ПЭТ с ^{13}N -аммонием, имели более высокий показатель бремени мягкотканых АБ (32,4% против 17,2%), АБ низкой плотности (7% против 4%) и общее бремя АБ (37% против 19,3%), при многофакторном анализе бремя мягкотканых АБ являлось наиболее значимым предиктором снижения РМК $\leq 2,0$ (ОШ 1,35;

$p=0,021$) [31]. В данное исследование входили пациенты с подозрением на ИБС, однако по данным МСКТ-КГ со стенозами $38,3\pm 33,9\%$ [31]. В дальнейших работах авторы показали, что показатель, полученный с помощью машинного обучения и объединяющий количественные характеристики АБ на основе МСКТ-КГ, точно прогнозирует ишемию, определяемую посредством ФРК, и нарушения МК, по данным ПЭТ, превосходя стандартную оценку стеноза КА [82].

Таким образом, в данной работе впервые был проведен анализ ассоциаций показателей динамической ОФЭКТ миокарда, выполненной гамма-камере с высокочувствительными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридными детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride detectors, CZT-детекторы) и степени кальциноза коронарных артерий. Как на глобальном (стресс-МК ($\rho=-0,46$, $p=0,003$), РМК ($\rho=-0,48$, $p=0,001$), Δ МК ($\rho=-0,48$, $p=0,0008$)), так и регионарном (стресс-МК ($\rho=-0,20$, $p=0,01$), РМК ($\rho=-0,22$, $p=0,008$), Δ МК ($\rho=-0,24$, $p=0,003$)) уровнях было установлено наличие обратной отрицательной взаимосвязи КИ со сцинтиграфическими показателями миокардиального кровотока и резерва – это говорит о том, что сниженный РМК может являться ранним маркером ассоциированного с коронарным атеросклерозом нарушения вазомоторной функции сосудистой стенки. В данной работе впервые был проведен анализ ассоциаций миокардиального кровотока и резерва, по данным динамической ОФЭКТ миокарда, со структурой атеросклеротических бляшек, по данным количественной МСКТ-КГ. Показатели миокардиального кровотока при нагрузке и в покое имели статистически значимые обратные отрицательные взаимосвязи с общим объемом АБ и всеми структурными компонентами бляшки (мягкотканый, фиброзный, кальцинированный). В настоящее время МСКТ-КГ является хорошо зарекомендовавшим себя методом оценки КА у пациентов с низкой предтестовой вероятностью ИБС, более половины из этих пациентов имеют необструктивную форму коронарного атеросклероза и микроваскулярную дисфункцию. В будущем комбинированная оценка томографических и сцинтиграфических параметров может повысить точность неинвазивной диагностики микроваскулярной дисфункции.

3.4 Ассоциация миокардиального кровотока и резерва с наличием и выраженностью факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, липидным профилем, медикаментозной терапией и качеством жизни пациентов

Для изучения ассоциации миокардиального кровотока и резерва с клинико-лабораторным профилем выборка пациентов была увеличена до 83 человек (53 мужчин, средний возраст $58,2 \pm 9,5$ лет) за счет дополнительного ретроспективного набора пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА, подходящим по критериям включения и исключения, из базы данных Лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии Томского НИМЦ, сформированной в 2019-2021 гг.

В зависимости от значения резерва миокардиального кровотока (РМК), по данным динамической ОФЭКТ миокарда, пациенты были разделены на две группы: 1. Со сниженным РМК $< 2,0$ (сРМК); 2. С нормальным РМК $\geq 2,0$ (нРМК). Пороговое значение РМК 2,0 было выбрано на основании литературных данных, посвященных исследованиям миокардиального кровотока (МК) и РМК при помощи ПЭТ [4, 91,104].

Клиническая характеристика пациентов со сниженным и нормальным РМК представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Клиническая характеристика пациентов со сниженным и нормальным резервом миокардиального кровотока

Показатели	I группа: сРМК (РМК $<$ 2,0), n=32	II группа: нРМК (РМК \geq 2,0), n=51	p-value
Возраст, годы	56,9 \pm 9,3	58,9 \pm 9,6	0,29
Мужской пол, n (%)	20 (63%)	33 (65%)	0,84
Боль в грудной клетке, n (%):	21 (66%):	36 (71%):	0,23
Типичная стенокардия	10 (47,5%)	12 (33%)	
Атипичная стенокардия	6 (29%)	20 (56%)	
Неангинозная боль	5 (23,5%)	4 (11%)	
Одышка при ФН, n (%)	22 (69%)	34 (67%)	0,84
Боль в грудной клетке и одышка при ФН, n (%)	15 (47%)	21 (41%)	0,61

Продолжение таблицы 10

ПТВ ИБС			0,53
<5%	2 (6%)	2 (4%)	
5-15%	13 (41%)	19 (37%)	
>15%	17 (53%)	30 (59%)	
Значение ПТВ ИБС, %	17,0 (11,0; 32,0)	17,0 (12,0; 27,0)	0,56
Общее количество ФР ССЗ, n	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	1,05
Количество ФР ССЗ, n (%):			0,32
1	7 (22%)	6 (12%)	
2	4 (12,5%)	10 (20%)	
3	12 (37,5%)	21 (41%)	
≥4	9 (28%)	14 (27%)	
Ишемическая болезнь сердца, n	11 (34%)	19 (37%)	0,79
Артериальная гипертензия, n (%)	28 (88%)	44 (86%)	0,94
Стаж артериальной гипертензии, годы	6,5 (5,0; 15,0)	7,0 (2,0; 20,0)	0,95
САД, мм рт.ст.	120 (120; 130)	130 (120; 130)	0,72
ДАД, мм рт.ст.	80 (75; 90)	80 (75; 80)	0,43
Дислипидемия (на момент исследования), n (%)	18 (56%)	27 (53%)	0,77
Гиперхолестеринемия (на момент исследования), n (%)	17 (53%)	19 (37%)	0,16
Курение, n (%)	4 (13%)	17 (33%)	0,03
Индекс курильщика, пачка/годы	35,0 (11,7; 50,0)	26,25 (9,65; 34,0)	0,35
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	21 (66%)	31 (61%)	0,79
Ожирение (ИМТ ≥30,0 кг/м ²), n (%)	14 (44%)	22 (43%)	0,89
ИМТ, кг/м ²	28,4 (27,1; 32,9)	29,0 (26,6; 32,0)	0,5
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	5 (16%)	3 (6%)	0,97
Сахарный диабет второго типа, n (%)	4 (13%)	6 (12%)	0,96
СКФ, мл/мин/1,73м ²	69,17 (57,82; 89,79)	76,1 (68,0; 85,5)	0,21
ФВ ЛЖ (по данным ЭХОКГ), %	65,0 (64,0; 67,0)	65,0 (64,0; 69,0)	0,97
КДО ЛЖ (по данным ЭХОКГ), мл	107,0 (99,0; 118,5)	106,0 (95,0; 119,0)	0,78
КСО ЛЖ (по данным ЭХОКГ), мл	38,0 (32,0; 43,0)	37,0 (33,0; 43,0)	0,97
Максимальный стеноз КА (по данным МСКТ-КТ), %	45,0 (25,0; 45,0)	35,0 (25,0; 45,0)	0,15
Кальциевый индекс (по данным МСКТ-КТ), ед. Агатстона	0,0 (0,0; 62,0)	20,0 (0,0; 68,0)	0,07
Медикаментозная терапия (на момент включения в исследование)			
Бета-адреноблокаторы, n (%)	12 (38%)	22 (43%)	0,73
иАПФ, n (%)	11 (34%)	16 (31%)	0,63

Продолжение таблицы 10

БРА II, n (%)	3 (9%)	9 (18%)	0,33
Диуретики, n (%)	5 (16%)	6 (12%)	0,54
Антагонисты кальциевых каналов, n (%)	5 (16%)	13 (25%)	0,33
Антиангинальные препараты, n (%)	3 (9%)	11 (22%)	0,65
Антиагреганты, n (%)	10 (31%)	20 (39%)	0,70
ЛСТ, n (%)	20 (63%)	33 (65%)	0,74
Доля больных, достигших целевого значения ХС ЛНП <1,4 ммоль/л на фоне терапии статинами, n (%)	0 (0%)	5 (15%)	0,02

Примечание: n – количество пациентов; p-value – уровень статистической значимости; БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина; ДАД – диастолическое артериальное давление; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарная артерия; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ЛСТ – липидснижающая терапия; нРМК – нормальный резерв миокардиального кровотока; МСКТ-КТ – мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография; ПТВ ИБС – промежуточная предстесовая вероятность ишемической болезни сердца; РМК – резерв миокардиального кровотока; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; сРМК – сниженный резерв миокардиального кровотока; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФН – физическая нагрузка; ФР – факторы риска; ХС ЛНП – холестерин липопротеины низкой плотности; ЭХОКГ – эхокардиография.

Исследуемые группы были сопоставимы друг с другом с точки зрения предъявляемых жалоб на боли в области сердца и одышку при физической нагрузке, предстесовой вероятности ИБС, общего количества, наличия и выраженности факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Исключение составил факт курения, за счет меньшего количества курящих пациентов в группе сРМК (p = 0,03): 4 (13%) против 17 (33%) в группе нРМК. Статически не значимо, но несколько чаще среди пациентов со сРМУ выявляли гиперхолестеринемию (p = 0,16): 17 (53%) против 19 (37%).

При анализе фармакологического анамнеза установили, что пациенты обеих групп получали схожую лекарственную терапию. В частности, с одинаковой частотой получали липидснижающую терапию (ЛСТ): 20 (63%) и 33 (65%),

соответственно. Обращает внимание, что в группе с нРМК были выявлены только 5 (15%) пациентов, достигших целевых значений ХС ЛНП <1,4 ммоль/л на фоне терапии статинами, среди пациентов со сРМК ни один из них не достиг целевых уровней ХС ЛНП (p = 0,02).

По данным МСКТ-КГ, группы статистически значимо не различались между собой. Максимальная степень стенозирования коронарного русла составила 45,0 (25,0; 45,0) и 35,0 (25,0; 45,0)%, индекс коронарного кальция – 0,0 (0,0; 62,0) и 20,0 (0,0; 68,0) ед. Агатстона, в I и во II группе, соответственно. Сцинтиграфические показатели динамической ОФЭКТ миокарда и ПСМ у пациентов со сниженным и нормальным РМК представлены в таблице 11.

Показатели стандартной ПСМ не различались между группами в зависимости от состояния РМК. Миокардиальный кровоток при нагрузке и ΔМК были статистически значимо ниже в группе со сРМК, а покой-МК – выше, по сравнению со второй группой.

Снижение РМК может быть обусловлено не только снижением МК при нагрузке, но также и повышением МК в покое, что можно расценивать как компенсаторный механизм поддержания адекватного коронарного кровоснабжения, и описано, в частности, у пациентов с эндотелиальной дисфункцией [21]. Вероятно, на фоне необструктивного атеросклеротического поражения КА эти изменения могут быть обусловлены прогрессированием эндотелиальной дисфункции повышенными метаболическими потребностями миокарда на этом фоне и, как следствие, ухудшением коронарной микрососудистой функции, а также повышением жесткости миокарда ЛЖ и сосудов [137].

Таблица 11 – Сцинтиграфические показатели динамической ОФЭКТ миокарда и ПСМ у пациентов со сниженным и нормальным резервом миокардиального кровотока

Показатели	I группа: сРМК (РМК<2,0), n=32	II группа: нРМК (РМК≥2,0), n=51	p-value
SSS, баллы	2,0 (0,0; 3,0)	2,0 (0,0; 3,0)	0,54
SRS, баллы	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,53

Продолжение таблицы 11

SDS, баллы	2,0 (0,0; 2,0)	2,0 (0,0; 3,0)	0,98
ФВ ЛЖ (нагрузка), %	72,5 (66,5; 74,5)	67,0 (64,0; 72,0)	0,08
КДО ЛЖ (нагрузка), мл	110,5 (94,5; 127,0)	107,0 (97,0; 131,0)	0,74
КСО ЛЖ (нагрузка), мл	33,0 (24,5; 41,0)	38,0 (27,0; 49,0)	0,16
ФВ ЛЖ (покой), %	71,5 (66,5; 75,0)	68,0 (64,0; 72,0)	0,11
КДО ЛЖ (покой), мл	102,5 (87,0; 118,0)	105,0 (97,0; 137,0)	0,15
КСО ЛЖ (покой), мл	30,0 (23,0; 36,0)	34,0 (28,0; 43,0)	0,06
Стресс-МК, мл/мин/г	1,03 (0,66; 1,29)	1,6 (1,23; 1,88)	<0,0001
Покой-МК, мл/мин/г	0,76 (0,55; 1,07)	0,56 (0,42; 0,68)	0,01
РМК	1,37 (1,1; 1,54)	2,59 (2,46; 3,48)	<0,0001
ΔМК, мл/мин/г	0,25 (0,05; 0,39)	1,0 (0,73; 1,32)	<0,0001

Примечание: n – количество пациентов; p-value – уровень статистической значимости; SDS – summed difference score; SRS – summed rest score; SSS – summed stress score; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; нРМК – нормальный резерв миокардиального кровотока; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ПСМ – перфузионная сцинтиграфия миокарда; покой-МК – миокардиальный кровоток в покое; РМК – резерв миокардиального кровотока; сРМК – сниженный резерв миокардиального кровотока; стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ΔМК – разница стресс-МК и покой-МК.

Анализ лабораторных показателей крови у пациентов со сниженным и нормальным РМК представлен в таблице 12.

Таблица 12 – Лабораторные показатели крови у пациентов со сниженным и нормальным резервом миокардиального кровотока

Показатели	I группа: сРМК (РМК<2,0), n=32	II группа: нРМК (РМК≥2,0), n=51	p-value
Липидный профиль			
ОХС, ммоль/л	5,34 (4,3; 6,29)	4,6 (3,8; 5,34)	0,015
ТГ, ммоль/л	1,76 (1,16; 2,19)	1,42 (0,96; 2,07)	0,18
ХС ЛНП, ммоль/л	2,95 (2,35; 3,56)	2,11 (1,84; 3,17)	0,025
ХС ЛВП, ммоль/л	1,32 (1,2; 1,69)	1,28 (1,06; 1,5)	0,4
ХС ЛНП/ХС ЛВП	2,33 (1,74; 2,8)	2,11 (1,21; 2,97)	0,41
ИА	2,73 (2,17; 3,7)	2,59 (1,67; 3,54)	0,33
ХС не-ЛВП, ммоль/л	4,1 (3,15; 4,6)	3,39 (2,24; 4,1)	0,035

Продолжение таблицы 12

Биохимический анализ крови			
Глюкоза, ммоль/л	5,9 (5,46; 6,24)	5,77 (5,41; 6,16)	0,42
Креатинин, мкмоль/л	92,0 (70,0; 109,0)	84,0 (75,0; 92,0)	0,16
АСТ, ед/л	19,9 (16,0; 27,8)	19,0 (15,0; 20,6)	0,29
АЛТ, ед/л	25,4 (14,0; 35,0)	19,0 (15,0; 25,2)	0,18
КФК, ед/л	87,0 (65,0; 136,0)	97,5 (76,0; 143,0)	0,52
СРБ, мг/л	2,8 (1,4; 3,6)	2,75 (0,9; 3,4)	0,52
NT-proBNP, пг/мл	188,1 (58,2; 272,4)	120,3 (51,1; 249,8)	0,77
Общий анализ крови			
Эритроциты, 10E12/л	5,01 (4,72; 5,23)	4,88 (4,63; 5,21)	0,73
Лейкоциты, 10E9/л	6,19 (5,48; 7,6)	5,99 (5,26; 7,0)	0,53
Тромбоциты, 10E9/л	258,0 (196,0; 304,0)	223,5 (191,0; 265,0)	0,21
Гемоглобин, г/л	147,0 (142,0; 154,0)	141,0 (135,0; 151,0)	0,35
Гематокрит, %	44,8 (43,0; 46,9)	42,9 (41,0; 46,7)	0,31
СОЭ, мм/ч	7,0 (4,0; 14,0)	7,0 (4,0; 12,0)	0,59
Коагулограмма			
МНО, отн. ед	0,95 (0,93; 0,98)	0,98 (0,94; 1,02)	0,08
АЧТВ, сек	26,5 (25,5; 28,2)	28,55 (26,75; 33,6)	0,018
Фибриноген, г/л	3,03 (2,82; 3,34)	2,82 (2,52; 3,24)	0,22

Примечание: n – количество пациентов; p-value – уровень статистической значимости; NT-proBNP – N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ИА – индекс атерогенности; КФК – креатининфосфокиназа; МНО – международное нормализованное отношение; нРМК – нормальный резерв миокардиального кровотока; ОХС – общий холестерин; РМК – резерв миокардиального кровотока; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; сРМК – сниженный резерв миокардиального кровотока; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеины высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеины низкой плотности; ХС ЛНП/ХС ЛВП – отношение холестерин липопротеинов низкой плотности к холестерин липопротеинам высокой плотности; ХС не-ЛВП – не холестерин липопротеины высокой плотности.

При оценке свертывающей системы крови показатель АЧТВ статистически значимо отличался между группами 26,5 (25,5; 28,2) и 28,55 (26,75; 33,6),

соответственно, при этом в обеих группах показатель не выходил за пределы нормы.

По уровню NT-proBNP пациенты обеих групп статически значимо не различались, однако отмечалась тенденция к более высоким показателям в группе со сниженным РМК.

При корреляционном анализе были выявлены значимые ассоциации между показателями динамической ОФЭКТ миокарда и клинико-лабораторного профиля (графики на рисунке 15): стресс-МК с ОХС ($\rho=-0,24$, $p=0,03$), РМК с ОХС ($\rho=-0,22$, $p=0,045$) и ХС ЛНП ($\rho=-0,22$, $p=0,049$), Δ МК с ОХС ($\rho=-0,24$, $p=0,03$), в свою очередь покой-МК имел взаимосвязь с МНО ($\rho=-0,34$, $p=0,03$) и фибриногеном ($\rho=0,27$, $p=0,047$).

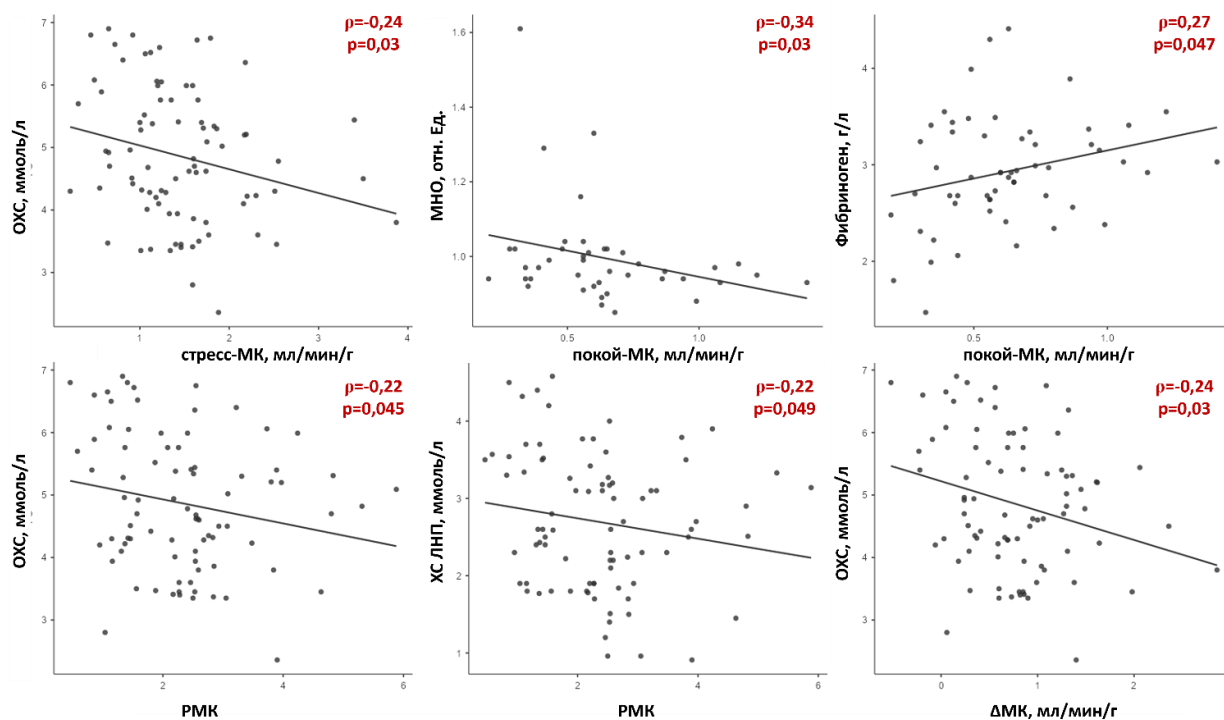


Рисунок 15 – Ассоциация показателей динамической ОФЭКТ миокарда и клинико-лабораторного профиля пациентов: p-value – уровень статистической значимости; ρ – коэффициент корреляции Спирмена; МНО – международное нормализованное отношение; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ОХС – общий холестерин; покой-МК – миокардиальный кровоток в покое; РМК – резерв миокардиального кровотока; стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке; ХС ЛНП – холестерин липопротеины низкой плотности; Δ МК – разница стресс-МК и покой-МК

Стандартные индексы ПСМ также имели ассоциации с клиническими и лабораторными показателями (графики на рисунке 16): SSS с АЧТВ ($\rho=-0,34$, $p=0,021$), SDS с ТГ ($\rho=0,28$, $p=0,015$) и АЧТВ ($\rho=-0,36$, $p=0,02$). При этом данные ПСМ не имели значимых корреляционных взаимосвязей с показателями липидного профиля, похожие результаты получила московская группа исследователей [170]. Для усиления данных ПСМ авторы предложили количественные индексы тяжести и неоднородности перфузии миокарда ЛЖ [165]. В дальнейшем были продемонстрированы следующие ассоциации: индекс неоднородности перфузии ЛЖ в покое с концентрацией ХС ЛНП ($r=0,44$, $p < 0,001$), ИМТ ($r=0,43$, $p < 0,001$) и окружностью талии ($r=0,40$, $p < 0,001$) [169].

Недостатками данного метода является то, что полученные индексы неоднородности и тяжести нарушения перфузии являются величинами относительными, которые рассчитывают исходя из оценки характера распределения радиофармпрепарата в миокарде левого желудочка. При этом показатели, используемые для расчетов, не выражаются в абсолютных значениях. Стоит отметить, что наличие стресс-индуцированной ишемии или гетерогенное распределение радиофармпрепарата, по данным ОФЭКТ, могут быть признаками более поздней стадии заболевания.

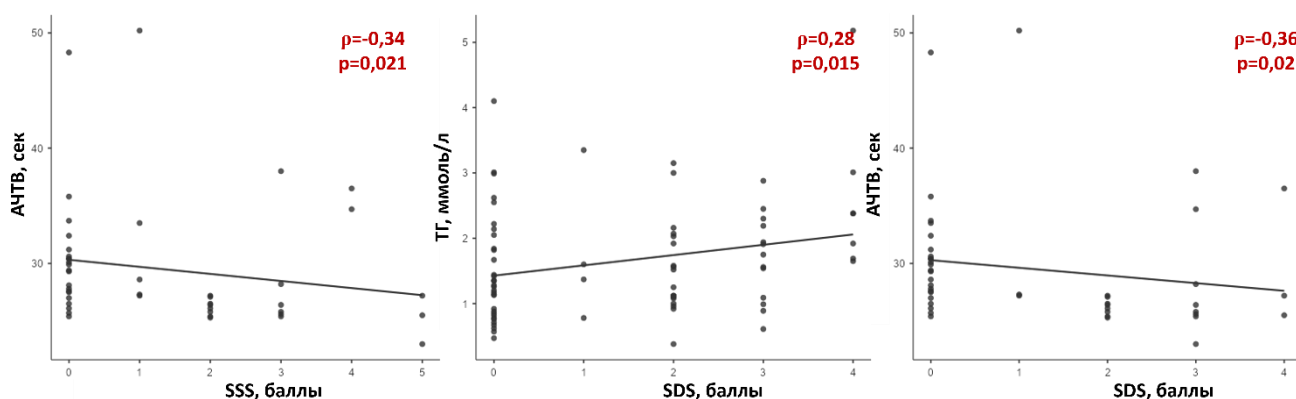


Рисунок 16 – Ассоциация показателей ПСМ и клинико-лабораторного профиля пациентов: p-value – уровень статистической значимости; ρ – коэффициент корреляции Спирмена; SDS – summed difference score; SSS – summed stress score; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПСМ – перфузионная сцинтиграфия миокарда; ТГ – триглицериды

На сегодняшний день имеется явный недостаток данных о возможностях метода динамической ОФЭКТ для диагностики МД у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА, в том числе с нарушениями обмена липидов.

Ранее в исследовании Ferenczi P. (2021 г.) показано наличие ассоциации показателей динамической ОФЭКТ миокарда, выполненной на CZT гамма-камере, с показателями клинично-лабораторного профиля: стресс-МК и наличием СД ($r=-0,215$, $p=0,05$), покой-МК с ОХС ($r=0,133$, $p=0,05$), ТГ ($r=-0,12$, $p=0,024$) и наличием СД ($r=0,133$, $p=0,05$), РМК с мужским полом ($r=0,344$, $p=0,038$) и возрастом ($r=-0,019$, $p=0,009$) на смешанной группе пациентов с различной степенью стенозирования коронарного русла [40]. Крупных исследований с использованием данного метода идентификации нарушений микроциркуляции у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА проведено не было. В пилотном исследовании Sampietro T. (2022 г.) на малой выборке пациентов ($n=12$) с семейной ГХС и без значимого стенозирования КА авторы показали тенденцию к снижению стресс-МК $1,1\pm 0,43$ и $1,36\pm 0,29$ мл/мин/г, без влияния на РМК [115]. В этом же исследовании было показано, что у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в динамике лечения после афереза липопротеинов РМК значимо увеличивался до $2,32\pm 0,68$. При этом в группе пациентов, которым был назначен прием препаратов PCSK9i, начальный уровень РМК был также нормальный $2,56\pm 1,0$ и в динамике терапии значимо не изменялся [115].

Однофакторный логистический регрессионный анализ (таблица 13) показал, что ОХС (ОШ 1,77; ДИ 1,13-2,77; $p=0,34$), ХС ЛНП (ОШ 1,96; ДИ 1,13-3,39; $p=0,02$), ХС не-ЛВП (ОШ 1,79; ДИ 1,07-2,98; $p=0,03$) и АЧТВ (ОШ 0,73; ДИ 0,56-0,97; $p=0,03$) являются статистически значимыми предикторами снижения РМК $<2,0$. График Forest Plot представлен на рисунке 17.

Таблица 13 – Однофакторный логистический регрессионный анализ: определение предикторов развития снижения резерва миокардиального кровотока (<2,0)

Показатели	ОШ (95%, ДИ)	p-value
Возраст, годы	0,98 (0,93-1,02)	0,98
Мужской пол, n (%)	1,10 (0,44-2,75)	0,84
Боль в грудной клетке, n (%):	0,80 (0,31-2,05)	0,64
Одышка при ФН, n (%)	1,10 (0,43-2,84)	0,84
ПТВ ИБС, %	0,99 (0,96-1,03)	0,74
Общее количество ФР ССЗ, n	0,92 (0,62-1,37)	0,69
Артериальная гипертензия, n (%)	1,06 (0,24-4,79)	0,94
САД, мм рт.ст.	1,01 (0,97-1,06)	0,61
ДАД, мм рт.ст.	1,03 (0,96-1,10)	0,45
Дислипидемия (на момент исследования), n (%)	1,14 (0,47-2,78)	0,77
Гиперхолестеринемия (на момент исследования), n (%)	1,91 (0,78-4,68)	0,16
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	1,16 (0,40-3,43)	0,79
Ожирение (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²), n (%)	0,94 (0,38-2,33)	0,89
ИМТ, кг/м ²	1,07 (0,95-1,20)	0,25
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	1,04 (0,16-6,62)	0,97
Сахарный диабет второго типа, n (%)	1,04 (0,27-4,02)	0,053
СКФ, мл/мин/1,73м ²	0,98 (0,94-1,02)	0,31
ОХС, ммоль/л	1,77 (1,13-2,77)	0,01
ТГ, ммоль/л	1,25 (0,76-2,06)	0,38
ХС ЛНП, ммоль/л	1,96 (1,13-3,39)	0,02
ХС ЛВП, ммоль/л	1,61 (0,36-7,20)	0,53
ХС ЛНП/ХС ЛВП	1,27 (0,78-2,10)	0,34
ИА	1,24 (0,84-1,82)	0,27
ХС не-ЛВП, ммоль/л	1,79 (1,07-2,98)	0,03
Глюкоза, ммоль/л	1,04 (0,71-1,52)	0,84
Креатинин, мкмоль/л	1,03 (0,99-1,06)	0,09
АСТ, ед/л	1,06 (0,99-1,14)	0,08
АЛТ, ед/л	1,03 (0,98-1,06)	0,08
КФК, ед/л	0,99 (0,98-1,01)	0,47
СРБ, мг/л	1,02 (0,87-1,18)	0,85
NT-proBNP, пг/мл	0,99 (0,99-1,00)	0,84
Эритроциты, 10E12/л	0,86 (0,21-3,49)	0,84
Лейкоциты, 10E9/л	1,11 (0,73-1,68)	0,62
Тромбоциты, 10E9/л	1,01 (0,98-1,02)	0,15
Гемоглобин, г/л	1,00 (0,97-1,05)	0,73

Продолжение таблицы 13

Гематокрит, %	1,03 (0,90-1,18)	0,64
СОЭ, мм/ч	1,05 (0,97-1,13)	0,26
МНО, отн. ед	0,0 (0,0-10,3)	0,11
АЧТВ, сек	0,73 (0,56-0,97)	0,03
Фибриноген, г/л	1,74 (0,65-4,67)	0,27

Примечание: p-value – уровень статистической значимости; NT-proBNP – N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ДАД – диастолическое артериальное давление; ДИ – доверительный интервал; ИА – индекс атерогенности; ИМТ – индекс массы тела; КФК – креатининфосфокиназа; МНО – международное нормализованное отношение; ОХС – общий холестерин; ОШ – отношения шансов; ПТВ ИБС – промежуточная предтестовая вероятность ишемической болезни сердца; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ТГ – триглицериды; ФН – физическая нагрузка; ФР – факторы риска; ХС ЛВП – холестерин липопротеины высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеины низкой плотности; ХС ЛНП/ХС ЛВП – отношение; ХС не-ЛВП – не холестерин липопротеины высокой плотности.

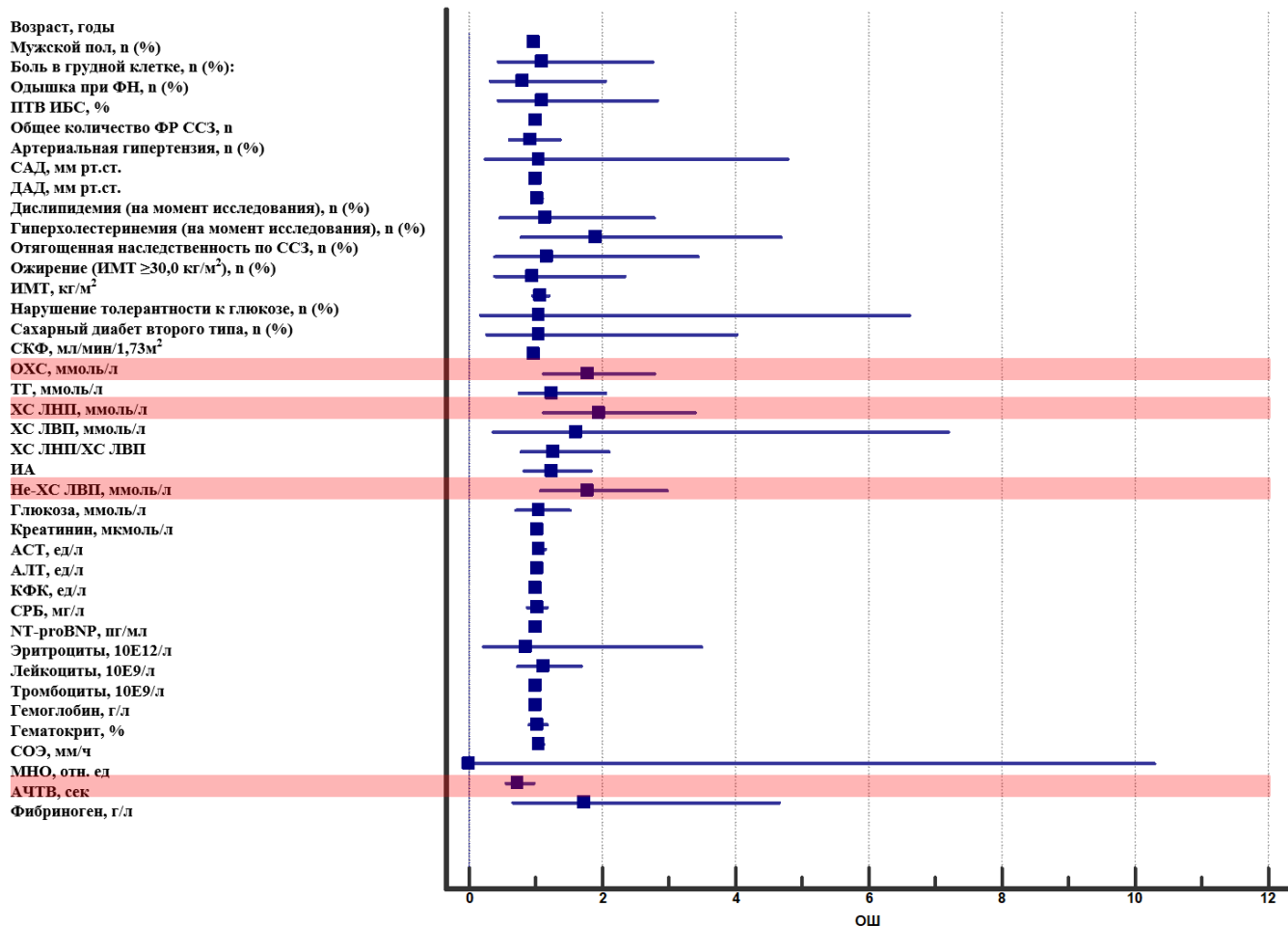


Рисунок 17 – График Forest Plot по однофакторному логистическому регрессионному анализу: NT-proBNP – N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИА – индекс атерогенности; ИМТ – индекс массы тела; КФК – креатининфосфокиназа; МНО – международное нормализованное отношение; ОХС – общий холестерин; ОШ – отношения шансов; ПТВ ИБС – промежуточная предтестовая вероятность ишемической болезни сердца; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ТГ – триглицериды; ФН – физическая нагрузка; ФР – факторы риска; ХС ЛВП – холестерин липопротеины высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеины низкой плотности; ХС ЛНП/ХС ЛВП – отношение; ХС не-ЛВП – не холестерин липопротеины высокой плотности

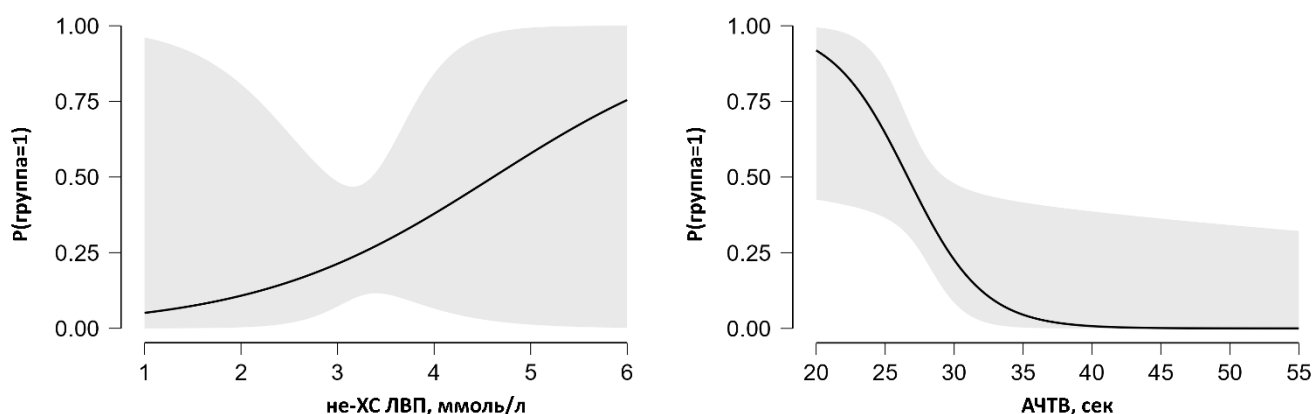


Рисунок 18 – Логистические регрессионные кривые, отражающие вероятность снижения резерва миокардиального кровотока в зависимости от ХС не-ЛВП и АЧТВ: группы: 1. Со сниженным резервом миокардиального кровотока $<2,0$; 2. С нормальным резервом миокардиального кровотока $\geq 2,0$; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ХС не-ЛВП – не холестерин липопротеины высокой плотности

На сегодняшний день существует явный недостаток работ, посвященных состоянию перфузии и кровотока у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА. Ранее в работах исследователи показывали, что сниженный РМК $<2,0$, по данным ПЭТ ^{82}Rb или ^{13}N -аммонием, являлся значимым независимым предиктором развития НССС у пациентов с факторами риска ССЗ независимо от степени стенозирования КА [6,10,11,45,146]. В многоцентровом исследовании Murthy VL (2011 г.), $n=2783$, показали, что проведение ПЭТ с ^{82}Rb способствует правильной классификации пациентов с ИБС по значению РМК на группы низкого (РМК $>2,0$), пограничного (РМК=1,5-2,0) и высокого риска (РМК $<1,5$). Группа пациентов со сниженным РМК показала 6-кратное увеличение риска смерти от ССЗ, а показатели смертности составили 4,5-9,1% в зависимости от величины стресс-индуцированных дефектов перфузии в периоде наблюдения 1,4 (0,7-3,2) лет [91].

При проведении исследований с определением РМК существует значимая вариабельность интерпретации полученных результатов, поскольку на сегодняшний день не приняты точные границы нормы для количественных показателей динамической ОФЭКТ. Согласно клиническим критериям МД, РМК

считается сниженным при значениях от 2,0 до 2,5 в зависимости от методики определения (для инвазивных или ультразвуковых методов) [101]. В исследовании Zavadovsky et al, по данным динамической СЗТ ОФЭКТ миокарда, значение РМК <1,91 являлось предиктором многососудистого поражения КА [142]. В исследовании Murthy et al., по данным ПЭТ с ^{82}Rb , для группы пациентов с пограничным значением РМК были характерны высокие показатели смертности 1,8-4,2%, в то время как для группы с нормальным РМК эти показатели составили 0,1-2,2% [91]. В настоящем исследовании нами предложено классифицировать группы по значению РМК <2,0, чтобы исключить включение пациентов повышенного риска в группу с нормальным РМК. Результаты данного исследования расширяют имеющиеся сведения и открывают перспективы применения метода динамической ОФЭКТ миокарда в диагностике пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА.

В день проведения динамической ОФЭКТ миокарда 58 пациентов, включенные в исследование проспективным путем, отвечали на вопросы опросников «EQ-5D-5L» и «SAQ», оценивающие качество жизни и состояние здоровья, сравнение групп представлено в таблице 14.

Группы в зависимости от показателя РМК статистически значимо не различались между собой по результатам анализа опросников «EQ-5D-5L» и «SAQ». Корреляционный анализ показателей динамической ОФЭКТ миокарда и ПСМ также не выявил наличие значимых взаимосвязей с данными опросников. Вероятно, за счет малого размера выборки или того, что все пациенты, вошедшие в исследование, имели жалобы на боли в груди и/или одышку, что, несомненно, снижает качество жизни и трудоспособность. С другой стороны, можно предположить, что отсутствие различий в качестве жизни и состоянии здоровья связано с тем, что выборка в настоящем исследовании представляет собой пациентов с необструктивным поражением КА, у которых отсутствует классическая стресс-индуцированная ишемия, и, соответственно, стенокардия, обусловленная ограничением кровотока по эпикардальным КА. Если придерживаться данной логики, то можно утверждать, что выявленные

нарушения миокардиального кровотока и резерва представляют собой наиболее ранние (доклинические) проявления ИБС.

Таблица 14 – Субъективное качество жизни и состояние здоровья, по данным опросников у пациентов со сниженным и нормальным резервом миокардиального кровотока

Показатели	I группа: сРМК (РМК<2,0), n=22	II группа: нРМК (РМК≥2,0), n=36	p-value
Опросник «EQ-5D-5L»			
Трудности при ходьбе, баллы	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	0,39
Сложности при уходе за собой, баллы	1,0 (1,0; 2,0)	1,0(1,0; 1,0)	0,32
Сложности при привычной повседневной деятельности, баллы	2,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,71
Наличие боли или дискомфорта, баллы	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 2,0)	0,77
Чувства тревоги или депрессии, баллы	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 2,0)	0,94
Сумма баллов, баллы	8,0 (6,0; 10,0)	8,0 (7,0; 9,0)	0,72
Субъективное состояние здоровья, %	70,0 (60,0; 80,0)	75,0 (60,0; 90,0)	0,54
Опросник «Seattle Angina Questionnaire»			
Индекс ограничения физических нагрузок	64,4 (51,1; 80,0)	66,7 (60,0; 75,6)	0,85
Индекс стабильности приступов	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (50,0; 100,0)	0,43
Индекс частоты приступов	100,0 (80,0; 100,0)	80,0 (70,0; 100,0)	0,20
Индекс удовлетворенности лечением	93,8 (63,8; 100,0)	88,8 (62,5; 100,0)	0,66
Индекс общего отношение к болезни	66,7 (50,0; 75,0)	50,0 (41,7; 75,0)	0,19

Примечание: n – количество пациентов; p-value – уровень статистической значимости; нРМК – нормальный резерв миокардиального кровотока; РМК – резерв миокардиального кровотока; сРМК – сниженный резерв миокардиального кровотока.

В зависимости от разделения пациентов на группы сниженного и нормального РМК анализ фармакологического анамнеза не показал значимого различия между группами по факту приема основных групп кардиологических препаратов. Дополнительно было проведено сравнение количественных сцинтиграфических показателей МК и РМК в зависимости от приема каждой группы препаратов отдельно (таблица 15).

Таблица 15 – Состояние миокардиального кровотока и резерва в зависимости от получаемой группы лекарственных препаратов

Показатели	I группа: пациенты, принимающие препараты	II группа: пациенты, не принимающие препараты	p-value
Бета-адреноблокаторы: I группа n=34, II группа n=49			
Стресс-МК, мл/мин/г	1,34 (1,05; 1,65)	1,35 (1,00; 1,66)	0,73
Покой-МК, мл/мин/г	0,58 (0,44; 0,80)	0,58 (0,41; 0,71)	0,90
РМК	2,24 (1,57; 2,68)	2,47 (1,37; 3,07)	0,47
ΔМК, мл/мин/г	0,72 (0,35; 0,99)	0,66 (0,28; 1,21)	0,83
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: I группа n=27, II группа n=67			
Стресс-МК, мл/мин/г	1,43 (0,92; 1,88)	1,27 (1,02; 1,61)	0,35
Покой-МК, мл/мин/г	0,65 (0,49; 0,80)	0,56 (0,42; 0,69)	0,26
РМК	2,20 (1,34; 3,22)	2,28 (1,56; 2,68)	0,56
ΔМК, мл/мин/г	0,75 (0,26; 1,38)	0,68 (0,36; 1,02)	0,63
Блокаторы рецепторов ангиотензина II: I группа n=12, II группа n=71			
Стресс-МК, мл/мин/г	1,35 (0,95; 1,51)	1,33 (1,01; 1,71)	0,55
Покой-МК, мл/мин/г	0,58 (0,43; 0,75)	0,58 (0,43; 0,77)	0,82
РМК	2,52 (1,78; 2,56)	2,21 (1,46; 2,85)	0,76
ΔМК, мл/мин/г	0,75 (0,35; 0,93)	0,69 (0,29; 1,21)	0,86
Диуретики: I группа n=11, II группа n=72			
Стресс-МК, мл/мин/г	1,52 (0,89; 2,18)	1,32 (1,02; 1,65)	0,53
Покой-МК, мл/мин/г	0,73 (0,42; 1,14)	0,56 (0,44; 0,72)	0,13
РМК	2,17 (1,36; 3,22)	2,28 (1,46; 2,76)	0,55
ΔМК, мл/мин/г	0,75 (0,24; 1,36)	0,69 (0,35; 1,05)	0,79
Антагонисты кальциевых каналов: I группа n=18, II группа n=65			
Стресс-МК, мл/мин/г	1,53 (1,08; 2,18)	1,24 (1,00; 1,61)	0,13
Покой-МК, мл/мин/г	0,64 (0,49; 0,86)	0,56 (0,42; 0,73)	0,30
РМК	2,37 (1,57; 2,84)	2,27 (1,42; 2,83)	0,15
ΔМК, мл/мин/г	0,85 (0,24; 1,38)	0,66 (0,34; 1,04)	0,26
Антиангинальные препараты: I группа n=14, II группа n=69			
Стресс-МК, мл/мин/г	1,49 (1,24; 1,60)	1,29 (1,00; 1,64)	0,26
Покой-МК, мл/мин/г	0,62 (0,56; 0,87)	0,56 (0,39; 0,66)	0,36
РМК	2,46 (1,97; 2,76)	2,50 (1,56; 2,84)	0,38
ΔМК, мл/мин/г	0,84 (0,37; 1,30)	0,66 (0,34; 1,06)	0,35
Антиагреганты: I группа n=30, II группа n=53			
Стресс-МК, мл/мин/г	1,56 (1,08; 1,83)	1,22 (0,92; 1,60)	0,06

Продолжение таблицы 15

Покой-МК, мл/мин/г	0,67 (0,49; 0,92)	0,55 (0,42; 0,65)	0,07
РМК	2,27 (1,57; 2,76)	2,47 (1,42; 3,14)	0,19
ΔМК, мл/мин/г	0,82 (0,49; 1,30)	0,66 (0,30; 1,04)	0,32
Липидснижающая терапия: I группа n=53, II группа n=30			
Стресс-МК, мл/мин/г	1,42 (1,01; 1,79)	1,32 (1,06; 1,62)	0,57
Покой-МК, мл/мин/г	0,65 (0,51; 0,80)	0,60 (0,37; 0,87)	0,49
РМК	2,27 (1,51; 2,64)	2,18 (1,37; 3,08)	0,54
ΔМК, мл/мин/г	0,75 (0,30; 1,09)	0,66 (0,35; 1,11)	0,41

Примечание: n – количество пациентов; p-value – уровень статистической значимости; покой-МК – миокардиальный кровоток в покое; РМК – резерв миокардиального кровотока; стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке; ΔМК – разница стресс-МК и покой-МК.

В результате проведенного сравнения пациенты, принимающие конкретные группы препаратов, статистически значимо не отличались по показателям МК и РМК от пациентов, не получающих соответствующую терапию. Была замечена тенденция к более высоким показателям МК при нагрузке и в покое у пациентов на фоне приема аспирина в дозе 75 мг в сутки. Данное направление научных исследований является весьма актуальным, в связи с отсутствием установленных стандартов лечения пациентов с признаками микроваскулярной дисфункции [102]. Помимо определения стандартного липидного профиля у 40 пациентов мы провели оценку дополнительных биохимических показателей дислипидемии с помощью иммуноферментного анализа (таблица 16).

Впервые был проведен анализ состояния уровней показателей расширенной липидограммы и сцинтиграфических данных кровотока и резерва. При корреляционном анализе не было выявлено значимых ассоциаций биохимических показателей с результатами динамической ОФЭКТ миокарда. Вероятно, это может быть связано с малым размером выборки.

Таблица 16 – Расширенный липидный профиль у пациентов со сниженным и нормальным резервом миокардиального кровотока

Показатели	I группа: сРМК (РМК<2,0), n=17	II группа: нРМК (РМК≥2,0), n=23	p- value
ЛП(а), мкг/мл	114,43 (109,01; 136,59)	124,16 (105,7; 144,63)	0,53
АпоА1, мг/мл	10,12 (8,12; 12,38)	11,69 (8,41; 12,82)	0,52
АпоА2, мкл/мл	1126,95 (713,09; 2506,9)	1515,15 (1023,46; 2367,05)	0,44
АпоВ, мг/мл	3,03 (2,52; 3,17)	2,91 (2,27; 3,54)	0,96
АпоD, мкг/мл	11,94 (11,04; 14,17)	13,84 (12,29; 15,35)	0,07
АпоЕ, мкг/мл	67,15 (57,09; 83,54)	68,89 (62,23; 86,54)	0,79
Окисленный ЛНП, пг/мл	24,65 (14,01; 39,48)	50,44 (13,41; 95,56)	0,35
Рецепторы окисленного ЛНП, мкг/мл	1,43 (0,21; 1,89)	0,37 (0,23; 0,81)	0,19
АпоВ / АпоА1	0,26 (0,22; 0,34)	0,27 (0,20; 0,34)	0,91

Примечание: n – количество пациентов; p-value – уровень статистической значимости; АпоА1 – аполипопротеин А1; АпоА2 – Аполипопротеин А2; АпоВ – аполипопротеин В; апоD – аполипопротеин D; апоЕ – аполипопротеин Е; ЛП(а) – липопротеин(а); нРМК – нормальный резерв миокардиального кровотока; ЛНП – липопротеины низкой плотности; РМК – резерв миокардиального кровотока; сРМК – сниженный резерв миокардиального кровотока.

Таким образом, в данной работе впервые был проведен анализ ассоциаций показателей динамической ОФЭКТ миокарда, выполненной гамма-камере с высокочувствительными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридными детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride detectors, CZT-детекторы), с данными клинико-лабораторного профиля (жалобы, факторы риска ССЗ, фармакологический анамнез, опросники, оценивающие качество жизни и состояние здоровья, общий и биохимический анализ крови, липидограмма, коагулограмма) у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА. По результатам исследования у пациентов со сниженным резервом миокардиального кровотока (РМК ≤2,0) наблюдались более высокие показатели липидного профиля ОХС 5,34 (4,3; 6,29) и 4,6 (3,8; 5,34) ммоль/л (p = 0,015), ХС ЛНП 2,95 (2,35; 3,56) и 2,11 (1,84; 3,17) ммоль/л (p = 0,025) и ХС не-

ЛВП 4,1 (3,15; 4,6) и 3,39 (2,24; 4,1) ммоль/л ($p = 0,035$), по сравнению с пациентами с нормальным резервом миокардиального кровотока, а также снижение показателя АЧТВ – 26,5 (25,5; 28,2) и 28,55 (26,75; 33,6), соответственно. При корреляционном анализе сцинтиграфические показатели кровотока, перфузии и функции ЛЖ имели значимые корреляционные ассоциации с данными клинико-лабораторного профиля, в том числе стресс-МК с ОХС ($\rho = -0,24$, $p = 0,03$), РМК с ОХС ($\rho = -0,22$, $p = 0,045$) и ХС ЛНП ($\rho = -0,22$, $p = 0,049$), Δ МК с ОХС ($\rho = -0,24$, $p = 0,03$). По данным пошагового многофакторного логистического регрессионного анализа показатели ХС не-ЛВП (ОШ 2,64; ДИ 1,21-5,76; $p = 0,01$) и АЧТВ (ОШ 0,69; ДИ 0,49-0,96; $p = 0,03$) являлись независимыми предикторами снижения РМК $< 2,0$. Фармакологический анамнез, результаты опросников «EQ-5D-5L» и «SAQ», расширенная липидограмма не продемонстрировали значимых ассоциаций со сцинтиграфическими данными.

3.5 Состояние миокардиального кровотока и резерва у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Для изучения состояния миокардиального кровотока и резерва у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) использовали данные о 56 пациентах (37 мужчин, средний возраст $57,4 \pm 9,2$ лет, которым проводили МСКТ-КГ, динамическую ОФЭКТ миокарда, эхокардиографию и определение в сыворотке крови N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Согласно клиническим рекомендациям по острой и хронической сердечной недостаточности, циркулирующие уровни NT-proBNP используются как один из критериев для диагностики ХСНсФВ с пороговым значением у пациентов с синусовым ритмом ≥ 125 пг/мл [111], поэтому в зависимости от уровня NT-proBNP и эхокардиографических критериев ХСН все пациенты были разделены на две группы: 1. Группа ХСНсФВ с клиническими, биохимическими и эхокардиографическими признаками ХСН (NT-proBNP ≥ 125 пг/мл, наличие

диастолической дисфункции); 2. Группа сравнения (NT-proBNP <125 пг/мл, без изменений параметров диастолы). Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия ХСНсФВ представлена в таблице 17.

У всех пациентов основной причиной развития ХСНсФВ являлась длительно существующая артериальная гипертензия – 38 (100%), при этом в 5 (13%) случаев ассоциированная с сахарным диабетом 2 типа, в 14 (37%) случаев с ИБС. Жалобы на боли в области грудной клетки предъявляли 31 (82%) и 13 (72%) пациентов в обеих группах, соответственно, на одышку при физических нагрузках – 28 (74%) и 13 (72%) пациентов, соответственно.

Таблица 17 – Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия ХСНсФВ

Показатели	I группа: ХСНсФВ, n=38	II группа: группа сравнения, n=18	p-value
Возраст, годы	59,0±7,3	53,8±11,8	0,16
Мужской пол, n (%)	23 (61%)	14 (79%)	0,20
Боль в грудной клетке, n (%):	31 (82%)	13 (72%)	0,88
Типичная стенокардия	14 (37%)	6 (33%)	
Атипичная стенокардия	14 (37%)	6 (33%)	
Неангинозная боль	3 (8%)	1 (6%)	
Одышка при ФН, n (%)	28 (74%)	13 (72%)	0,91
Боль в грудной клетке и одышка при ФН, n (%)	22 (58%)	8 (44%)	0,35
ПТВ ИБС			0,38
<5%	0 (0%)	1 (6%)	
5-15%	14 (37%)	7 (38%)	
>15%	24 (63%)	10 (56%)	
Значение ПТВ ИБС, %	17,0 (13,3; 32,0)	16,5 (12,0; 22,0)	0,47
ТШХ, м	400,0 (350,0; 480,0)	600,0 (590,0; 680,0)	<0,001
ХСН (NYHA), n (%):			
ФК I	14 (37%)	0 (0%)	–
ФК II	11 (29%)	0 (0%)	–
ФК III	13 (34%)	0 (0%)	–
Общее количество ФР ССЗ, n	3,0 (2,0; 3,75)	3,0 (2,0; 3,0)	0,69

Продолжение таблицы 17

Количество ФР ССЗ, n (%):			0,23
1	8 (21%)	2 (11%)	
2	4 (10,5%)	5 (28%)	
3	16 (42%)	8 (44%)	
≥4	10 (26,5%)	3 (17%)	
Ишемическая болезнь сердца, n	14 (37%)	6 (33%)	0,80
Артериальная гипертензия, n (%)	38 (100%)	18 (100%)	1,0
Стаж артериальной гипертензии, годы	9,0 (4,5; 18,5)	12,0 (4,0; 20,0)	0,78
САД, мм рт.ст.	130,0 (120,0; 135,0)	122,0 (120,0; 130,0)	0,90
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (71,3; 90,0)	77,5 (75,0; 85,0)	0,95
Дислипидемия (на момент исследования), n (%)	17 (45%)	10 (56%)	0,41
Гиперхолестеринемия (на момент исследования), n (%)	15 (40%)	6 (33%)	0,66
Курение, n (%)	11 (29%)	4 (22%)	0,64
Индекс курильщика, пачка/годы	26,0 (10,5; 28,3)	35,0 (32,5; 42,5)	0,11
Отягощенная по ССЗ наследственность, n (%)	23 (61%)	13 (72%)	0,26
Ожирение (ИМТ ≥30,0 кг/м ²), n (%)	14 (37%)	5 (28%)	0,60
ИМТ, кг/м ²	28,8 (26,7; 30,5)	28,6 (27,5; 31,2)	0,78
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	1 (3%)	3 (25%)	0,05
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	5 (13%)	2 (11%)	0,86
СКФ, мл/мин/1,73м ²	76,7 (71,7; 90,0)	74,0 (69,6; 79,4)	0,26
Максимальный стеноз КА (по данным МСКТ-КТ), %	42,5 (26,3; 45,0)	40,0 (25,0; 45,0)	0,76
Кальциевый индекс (по данным МСКТ-КТ), ед. Агатстона	12,5 (0,0; 68,5)	30,0 (0,5; 42,5)	0,85
Медикаментозная терапия (на момент включения в исследование)			
Бета-адреноблокаторы, n (%)	19 (50%)	5 (28%)	0,08
иАПФ, n (%)	10 (26%)	5 (28%)	0,94
БРА II, n (%)	6 (16%)	3 (17%)	0,96
Диуретики, n (%)	4 (11%)	0 (0%)	0,15
Антагонисты кальциевых каналов, n (%)	7 (18%)	1 (6%)	0,18
Антиангинальные препараты, n (%)	2 (5%)	5 (28%)	0,03
Антиагреганты, n (%)	13 (34%)	4 (22%)	0,35
ЛСТ, n (%)	26 (68%)	11 (61%)	0,56

Продолжение таблицы 17

Доля больных, достигших целевого значения ХС ЛНП <1,4 ммоль/л на фоне терапии статинами, n (%)	3 (8%)	2 (11%)	0,69
--	--------	---------	------

Примечание: n – количество пациентов; p-value – уровень статистической значимости; БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина; ДАД – диастолическое артериальное давление; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарная артерия; ЛСТ – липидснижающая терапия; МСКТ-КГ – мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография; ПТВ ИБС – промежуточная предстесовая вероятность ишемической болезни сердца; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ТШХ - тест шестиминутной ходьбы; ФК - функциональный класс; ФН – физическая нагрузка; ФР – факторы риска; ХС ЛНП – холестерин липопротеины низкой плотности; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХСНсФВ - хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

У всех пациентов основной причиной развития ХСНсФВ являлась длительно существующая артериальная гипертензия – 38 (100%), при этом в 5 (13%) случаев ассоциированная с сахарным диабетом 2 типа, в 14 (37%) случаев с ИБС. Жалобы на боли в области грудной клетки предъявляли 31 (82%) и 13 (72%) пациентов в обеих группах, соответственно, на одышку при физических нагрузках – 28 (74%) и 13 (72%) пациентов, соответственно. Группа пациентов с клиническими, инструментальными (диастолическая дисфункция по данным эхокардиографии) и биохимическими (NT-proBNP \geq 125пг/мл) признаками ХСНсФВ характеризовалась достоверно значимым уменьшением дистанции теста 6-минутной ходьбы 400 (350; 480) и 600 (590; 680) м, соответственно в двух группах. В остальном исследуемые группы были сопоставимы друг с другом с точки зрения жалоб, анамнеза, факторов риска ССЗ, получаемой медикаментозной терапии (за исключением приема антиангинальных препаратов, которые чаще принимали пациенты из группы сравнения – 2 (5%) и 5 (28%), соответственно.

Анализ лабораторных показателей крови у пациентов в зависимости от наличия ХСНсФВ представлена в таблице 18. Группа пациентов с ХСНсФВ

имели статистически значимое повышение уровней NT-proBNP 373,0 (238,0; 882,0) и 58,2 (41,6; 70,7) пг/мл и С-реактивного белка 4,7 (3,6; 10,1) и 2,7 (1,0; 3,4) мг/л, соответственно. По остальным показателям общего анализа крови, биохимического анализа крови и коагулограммы группы не показали статистически значимых различий.

Таблица 18 – Лабораторные показатели крови у пациентов в зависимости от наличия ХСНсФВ

Показатели	I группа: ХСНсФВ, n=38	II группа: Группа сравнения, n=18	p-value
Липидный профиль			
ОХС, ммоль/л	4,65 (3,86; 5,76)	4,75 (3,75; 5,31)	0,73
ТГ, ммоль/л	1,44 (1,12; 2,14)	1,22 (0,87; 1,96)	0,52
ХС ЛНП, ммоль/л	2,46 (1,77; 3,48)	2,65 (1,73; 3,37)	0,91
ХС ЛВП, ммоль/л	1,36 (1,14; 1,74)	1,30 (1,18; 1,59)	0,75
ХС ЛНП/ХС ЛВП	1,84 (1,09; 2,46)	1,86 (0,90; 2,91)	0,89
ИА	2,52 (1,67; 3,42)	2,19 (1,59; 3,32)	0,79
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,22 (2,34; 4,42)	3,28 (2,08; 3,83)	0,73
Биохимический анализ крови			
Глюкоза, ммоль/л	5,80 (5,46; 6,23)	5,81 (5,45; 6,12)	0,47
Креатинин, мкмоль/л	84,0 (74,8; 89,0)	90,0 (84,0; 101,0)	0,13
АСТ, ед/л	19,0 (17,1; 20,4)	17,0 (13,2; 19,8)	0,16
АЛТ, ед/л	21,0 (15,9; 28,5)	19,7 (16,3; 23,6)	0,42
КФК, ед/л	105,0 (81,0; 130,0)	90,0 (69,3; 161,0)	0,50
СРБ, мг/л	4,7 (3,6; 10,1)	2,7 (1,0; 3,4)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	373,0 (238,0; 882,0)	58,2 (41,6; 70,7)	<0,001
Общий анализ крови			
Эритроциты, 10E12/л	4,81 (4,55; 5,27)	4,70 (4,58; 5,08)	0,81
Лейкоциты, 10E9/л	6,82 (5,42; 7,66)	5,69 (5,22; 6,35)	0,07
Тромбоциты, 10E9/л	244,0 (204,0; 326,0)	270,0 (226,0; 280,0)	0,73
Гемоглобин, г/л	147,0 (134,0; 158,0)	141,0 (134,0; 147,0)	0,23
Гематокрит, %	42,3 (37,3; 45,1)	41,5 (39,9; 43,3)	1,0
СОЭ, мм/ч	7,0 (4,0; 13,0)	8,0 (4,0; 13,0)	0,70

Продолжение таблицы 18

Коагулограмма			
МНО, отн. ед	0,95 (0,90; 0,99)	0,99 (0,94; 1,02)	0,36
АЧТВ, сек	28,6 (27,1; 30,4)	27,8 (27,5; 34,7)	0,91
Фибриноген, г/л	2,99 (2,47; 3,44)	2,70 (2,60; 3,21)	0,54

Примечание: n – количество пациентов; p-value – уровень статистической значимости; NT-proBNP – N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ИА – индекс атерогенности; КФК – креатининфосфокиназа; МНО – международное нормализованное отношение; ОХС – общий холестерин; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеины высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеины низкой плотности; ХС ЛНП/ХС ЛВП – отношение холестерин липопротеинов низкой плотности к холестерин липопротеинам высокой плотности; ХС не-ЛВП – не холестерин липопротеины высокой плотности; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Сравнение эхокардиографических характеристик в зависимости от наличия ХСНсФВ представлено в таблице 19.

Таблица 19 – Характеристики эхокардиографии в зависимости от наличия ХСНсФВ

Показатели	I группа: ХСНсФВ, n=38	II группа: группа сравнения, n=18	p-value
ФВ ЛЖ, %	65,0 (63,0; 66,0)	64,0 (62,0; 66,0)	0,55
ЛП продольный размер, см	4,3 (3,9; 4,7)	4,1 (3,9; 4,2)	0,37
Сердечный выброс, л/мин	4,6 (4,1; 5,3)	4,7 (3,6; 5,4)	0,99
КДР ЛЖ, см	5,1 (4,8; 5,1)	5,0 (4,9; 5,1)	0,73
КСР ЛЖ, см	3,2 (3,1; 3,3)	3,1 (3,0; 3,2)	0,63
КДО ЛЖ, мл	112,5 (104,5; 121,5)	107,0 (98,0; 119,0)	0,72
КСО ЛЖ, мл	38,5 (34,0; 43,0)	37,0 (33,0; 40,0)	0,55
УО ЛЖ, мл	74,0 (70,5; 78,5)	70,0 (65,0; 79,0)	0,56
МЖП, см	1,05 (1,0; 1,1)	1,05 (1,0; 1,1)	0,84
ЗСЛЖ, см	1,0 (1,0; 1,1)	1,1 (1,0; 1,15)	0,95
СДПЖ, мм рт.ст.	32 (30; 34)	31 (30; 33)	0,88
Пик E, см/с	71,5 (64,0; 91,5)	72 (55,5; 83,0)	0,55

Продолжение таблицы 19

Пик А, см/с	73,5 (63,0; 88,0)	64 (63,0; 69,0)	0,13
Е/А, у.е.	0,98 (0,76; 1,29)	1,04 (0,98; 1,3)	0,75
ВИР, мс	120,0 (114,0; 132,0)	120 (115,0; 130,0)	0,53
Е/е'	13,0 (13,0; 15,0)	14,0 (13,0; 15,0)	0,99
LAVI	38,3 (35,7; 51,1)	38,9 (34,1; 49,9)	1,0
ИММ ЛЖ, г/кв.м.	87,5 (83; 95)	81 (79; 91)	0,82
ДД 1 типа, n (%)	27 (71%)	13 (72%)	0,92
ДД 2 типа, n (%)	11 (29%)	5 (28%)	0,83

Примечание: n – количество пациентов; p-value – уровень статистической значимости; Е/А – отношение максимальной скорости раннедиастолического потока (Е) к потоку, обусловленному систолой предсердий (А); Е/е' – отношение ранней диастолической скорости трансмитрального кровотока и ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального кольца; LAVI – индексированный объем левого предсердий; ВИР – время изоволюмического расслабления; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; Пик А – максимальная скорость потока, обусловленная систолой предсердий; Пик Е – максимальная скорость раннедиастолического потока; СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; УО – ударный объем.

Все пациенты имели характерные изменения параметров эхокардиографии, что позволило заподозрить наличие ХСНсФВ и провести анализ уровня NT-proBNP в сыворотке крови. Пациенты обеих групп статически значимо не различались между собой по основным параметрам эхокардиографии. Сцинтиграфические показатели динамической ОФЭКТ миокарда и ПСМ в зависимости от наличия ХСНсФВ представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Сцинтиграфические показатели динамической ОФЭКТ миокарда и ПСМ в зависимости от наличия ХСНсФВ

Показатели	I группа: ХСНсФВ, n=38	II группа: группа сравнения, n=18	p-value
SSS, баллы	2,0 (1,0; 3,0)	0,0 (0,0; 3,0)	0,27

Продолжение таблицы 20

SRS, баллы	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,1
SDS, баллы	2,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 3,0)	0,54
ФВ ЛЖ (нагрузка), %	69,5 (64,0; 74,0)	67,0 (66,0; 70,0)	0,60
КДО ЛЖ (нагрузка), мл	116,0 (102,0; 128,0)	107,0 (97,8; 126,0)	0,60
КСО ЛЖ (нагрузка), мл	33,5 (27,3; 46,8)	36,5 (31,0; 38,0)	0,90
ФВ ЛЖ (покой), %	71,0 (65,3; 72,0)	70,0 (64,8; 74,3)	0,85
КДО ЛЖ (покой), мл	106,0 (98,5; 124,0)	104,0 (96,0; 127,0)	0,76
КСО ЛЖ (покой), мл	31,5 (27,0; 37,8)	32,5 (30,5; 36,0)	0,92
Стресс-МК, мл/мин/г	1,27 (1,07; 1,69)	1,36 (1,01; 1,59)	0,39
Покой-МК, мл/мин/г	0,66 (0,49; 0,85)	0,42 (0,35; 0,58)	0,008
РМК	1,98 (1,41; 2,59)	2,57 (2,46; 3,02)	0,02
ΔМК, мл/мин/г	0,68 (0,36; 0,98)	0,68 (0,41; 1,17)	0,43

Примечание: n – количество пациентов; p-value – уровень статистической значимости; SDS – summed difference score; SRS – summed rest score; SSS – summed stress score; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ПСМ – перфузионная сцинтиграфия миокарда; покой-МК – миокардиальный кровоток в покое; РМК – резерв миокардиального кровотока; стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ΔМК – разница стресс-МК и покой-МК.

Стандартные индексы ПСМ, стресс-МК и ΔМК статистически значимо не различались в группах. Пациенты с ХСНсФВ имели значимое снижение показателя РМК 1,98 (1,41; 2,59) и 2,57 (2,46; 3,02), соответственно. В то время как покой-МК у больных ХСНсФВ был выше 0,66 (0,49; 0,85) и 0,42 (0,35; 0,58) мл/мин/г, соответственно.

При корреляционном анализе (графики на рисунке 19) были выявлены значимые взаимосвязи между РМК и NT-proBNP ($\rho=-0,35$, $p=0,015$), а также покой-МК с NT-proBNP ($\rho=0,36$, $p=0,01$).

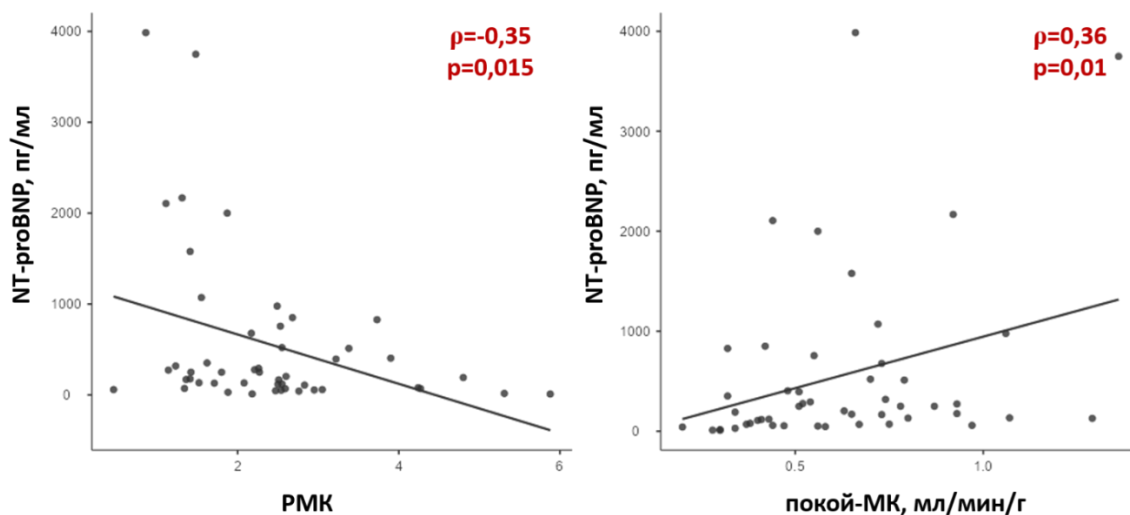


Рисунок 19 – Ассоциация показателей динамической ОФЭКТ миокарда и клинико-лабораторного профиля пациентов: p-value – уровень статистической значимости; ρ – коэффициент корреляции Спирмена; NT-proBNP – N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; покой-МК – миокардиальный кровоток в покое; РМК – резерв миокардиального кровотока

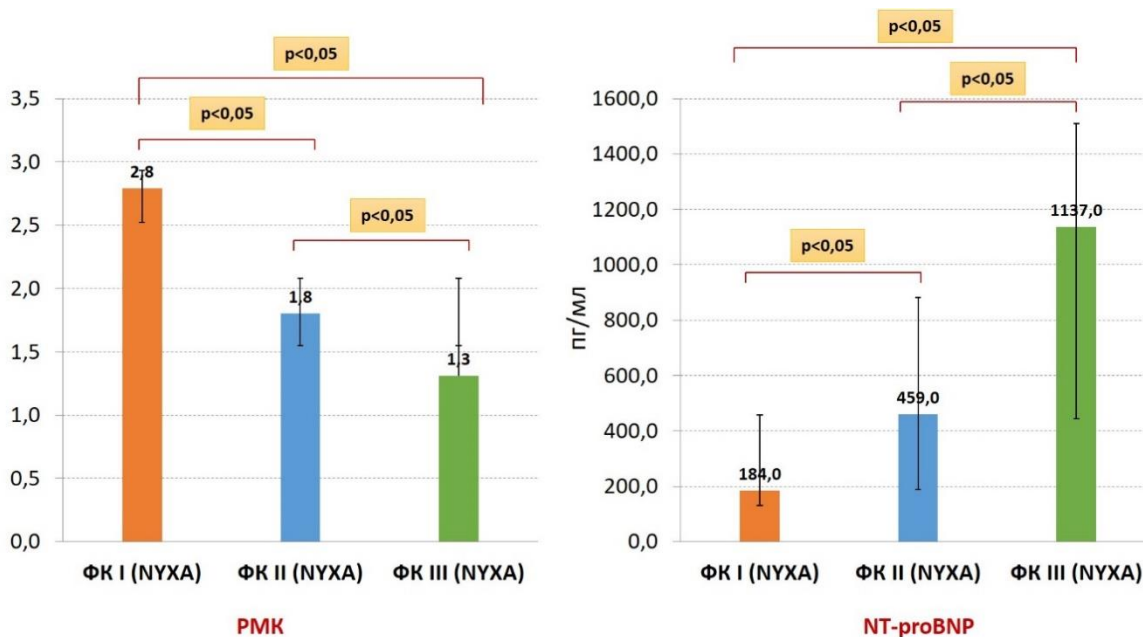


Рисунок 20 – Сравнение резерва миокардиального кровотока и NT-proBNP в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности: p-value – уровень статистической значимости; NT-proBNP – N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида; РМК – резерв миокардиального кровотока; ФК – функциональный класс

При сравнении РМК у пациентов в зависимости от ФК хронической сердечной недостаточности по NYHA (рисунок 20) получили статистически значимое снижение показателя РМК от первого класса к третьему, а также увеличение показателя NT-proBNP ($p < 0,001$): при ФК I ($n=14$) РМК 2,79 (2,52; 2,93) и NT-proBNP 184 (129,4; 457,8) пг/мл, ФК II ($n=11$) РМК 1,8 (1,55; 2,08) и NT-proBNP 459 (187,6; 881,1) пг/мл, ФК III ($n=13$) РМК 1,31 (1,23; 1,49) и NT-proBNP 1137 (442,4; 1508,65) пг/мл, соответственно.

Количественные данные динамической ОФЭКТ миокарда демонстрирует снижение РМК у пациентов с повышенным значением NT-proBNP, что, в свою очередь, может свидетельствовать о начинающихся патологических изменениях в гомеостазе коронарного кровоснабжения. Примечательным является тот факт, что снижение РМК обусловлено не уменьшением стресс-индуцированного МК, как это характерно для больных ИБС с наличием гемодинамически значимого поражения КА [2,143], а происходит за счет повышения МК в условиях функционального покоя – что может являться компенсаторным механизмом поддержания адекватного коронарного кровоснабжения, и описан, в частности, у пациентов с эндотелиальной дисфункцией [21].

Вероятно, что у пациентов с ХСНсФВ на фоне необструктивного атеросклеротического поражения КА эти изменения могут быть обусловлены прогрессированием эндотелиальной и, наиболее вероятно, митохондриальной дисфункции с развитием, как следствие, ухудшения коронарной микрососудистой функции, а также повышением жесткости миокарда левого желудочка и сосудов. Данные процессы, в свою очередь, приводят к снижению доступности оксида азота и увеличению диастолической жесткости за счет последующего воздействия на титин. Параллельный процесс воспаления, стимулирующий превращение фибробластов в миофибробласты образование коллагена и снижение металлопротеиназ матрикса, также увеличивает диастолическую жесткость при ХСНсФВ [137]. В свою очередь, это приводит к увеличению сердечного объема и перегрузке давлением, и, как следствие, гиперэкспрессии натрийуретического пептида и дальнейшему прогрессированию микроваскулярной дисфункции,

запуская «патологический круг» изменений в метаболизме сердца и сосудов, приводящий к снижению коронарного резерва и неблагоприятному течению сердечной недостаточности.

Таким образом, пациенты с симптомами и признаками ишемии миокарда и ХСНсФВ на фоне необструктивного атеросклеротического поражения КА имеют особенности клинико-лабораторного профиля и микроциркуляции. Исходя из этого крайне необходимо фенотипировать таких пациентов, для формирования подгруппы повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что станет основанием для назначения или оптимизации лекарственной терапии в соответствии с действующими Рекомендациями по лечению сердечной недостаточности (в том числе липидснижающие, антиагрегантные, антиангинальные, гипотензивные препараты).

Исходя из того, что у части пациентов с симптомами и признаками ишемии миокарда и ХСНсФВ на фоне необструктивного атеросклеротического поражения КА, не выявлялось снижения резерва миокардиального кровотока, мы проанализировали клинико-лабораторные и инструментальные показатели в группах пациентов в зависимости от состояния резерва миокардиального кровотока: 1. Со сниженным РМК $<2,0$ (сРМК); 2. С нормальным РМК $\geq 2,0$ (нРМК). Сравнительная характеристика представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Сравнительная характеристика пациентов с ХСНсФВ в зависимости от состояния резерва миокардиального кровотока

Показатели	I группа, n=19 сРМК (РМК $<2,0$)	II группа, n=19 нРМК (РМК $\geq 2,0$)	p-value
Клинические показатели			
Возраст, годы	58,8 \pm 7,4	59,2 \pm 7,4	0,74
Мужской пол, n (%)	11 (58%)	12 (63%)	0,74
Боль в грудной клетке, n (%):	17 (89%)	14 (74%)	0,10
Типичная стенокардия	9 (47%)	5 (26%)	
Атипичная стенокардия	5 (26%)	9 (48%)	
Неангинозная боль	3 (16%)	0 (0%)	
Одышка при ФН, n (%)	12 (63%)	16 (84%)	0,14

Продолжение таблицы 21

Боль в грудной клетке и одышка при ФН, n (%)	11 (28%)	11 (58%)	1,0
ТШХ, м	400,0 (325,0; 400,0)	400,0 (365,0; 450,0)	0,09
ХСН (НУНА), n (%):			0,79
ФК I	6 (32%)	8 (42%)	
ФК II	6 (32%)	5 (26%)	
ФК III	7 (36%)	6 (32%)	
Ишемическая болезнь сердца, n	13 (38%)	7 (32%)	0,5
Артериальная гипертензия, n (%)	19 (100%)	19 (100%)	1,0
Дислипидемия (на момент исследования), n (%)	7 (37%)	10 (53%)	0,17
Гиперхолестеринемия (на момент исследования), n (%)	7 (37%)	8 (42%)	0,52
Курение, n (%)	3 (16%)	8 (42%)	0,05
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	13	10 (53%)	0,54
Ожирение (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²), n (%)	7 (37%)	7 (37%)	0,77
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	1 (5%)	0 (0%)	0,32
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	3 (16%)	2 (11%)	0,68
Лабораторные показатели			
ОХС, ммоль/л	4,96 (4,10; 5,98)	4,60 (3,60; 5,34)	0,84
ХС ЛНП, ммоль/л	2,60 (1,77; 3,52)	2,24 (1,84; 3,0)	0,44
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,31 (2,42; 4,28)	3,22 (2,70; 3,83)	0,22
Глюкоза, ммоль/л	5,79 (5,47; 6,21)	5,9 (5,43; 6,22)	0,93
СРБ, мг/л	3,8 (2,55; 7,0)	3,3 (2,25; 9,0)	0,88
NT-proBNP, пг/мл	335,0 (231,0; 2027,0)	293,0 (203,0; 511,0)	0,03
Гематокрит, %	43,0 (38,8; 44,8)	41,6 (37,0; 46,0)	0,98
МНО, отн. ед	0,95 (0,90; 0,98)	0,95 (0,92; 1,02)	0,70
АЧТВ, сек	27,3 (26,0; 29,0)	29,9 (27,3; 33,7)	0,05
Фибриноген, г/л	3,03 (2,56; 3,43)	2,98 (2,42; 3,38)	0,72
Инструментальные показатели			
Максимальный стеноз КА (по данным МСКТ-КТ), %	45,0 (32,5; 45,0)	32,5 (25,0; 45,0)	0,15
Кальциевый индекс (по данным МСКТ-КТ), ед. Агатстона	31,0 (0,0; 68,0)	12,5 (1,0; 64,8)	1,0
ФВ ЛЖ, %	65,0 (64,0; 66,5)	66,0 (65,0; 67,0)	0,51
УО ЛЖ, мл	75,0 (70,0; 79,0)	70,5 (64,5; 79,3)	0,55
Пик E, см/с	72,0 (63,0; 84,0)	71,5 (66,5; 91,0)	0,98

Продолжение таблицы 21

Пик А, см/с	69,0 (62,5; 74,5)	69,0 (64,5; 82,5)	0,56
Е/А, у.е.	1,01 (0,84; 1,25)	1,0 (0,87; 1,29)	0,93
Е/е'	14,3 (13,4; 15,0)	14,0 (13,7; 14,0)	0,47
SSS, баллы	2,0 (1,5; 3,0)	2,0 (0,25; 2,0)	0,25
SDS, баллы	2,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 3,0)	0,23
Стресс-МК, мл/мин/г	1,11 (0,92; 1,27)	1,64 (1,31; 1,81)	0,001
Покой-МК, мл/мин/г	0,74 (0,61; 0,96)	0,54 (0,43; 0,73)	0,02

Примечание: n – количество пациентов; p-value – уровень статистической значимости; Е/А – отношение максимальной скорости раннедиастолического потока (Е) к потоку, обусловленному систолой предсердий (А); Е/е' – отношение ранней диастолической скорости трансмитрального кровотока и ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального кольца; NT-proBNP – N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида; SDS – summed difference score; SSS – summed stress score; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ИМТ – индекс массы тела; КА - коронарная артерия; МНО – международное нормализованное отношение; нРМК – нормальный резерв миокардиального кровотока; ОХС – общий холестерин; Пик А – максимальная скорость потока, обусловленная систолой предсердий; Пик Е – максимальная скорость раннедиастолического потока; покой-МК – миокардиальный кровоток в покое; РМК – резерв миокардиального кровотока; СРБ – С-реактивный белок; сРМК – сниженный резерв миокардиального кровотока; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке; ТШХ – тест шестиминутной ходьбы; УО – ударный объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ФН – физическая нагрузка; ХС ЛНП – холестерин липопротеины низкой плотности; ХС не-ЛВП – не холестерин липопротеины высокой плотности; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХСНсФВ - хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Среди пациентов с ХСНсФВ в 50% случаев встречалось снижение РМК менее 2,0, по данным динамической ОФЭКТ миокарда. Среди пациентов с ХСНсФВ в 50% случаев встречалось снижение РМК менее 2,0, по данным динамической ОФЭКТ миокарда. По клинической характеристике группы пациентов со сниженным и сохраненным РМК были сопоставимы. При анализе лабораторных показателей пациенты с РМК менее 2,0 показали более высокие (p=0,03) уровни NT-proBNP 335,0 (231,0; 2027,0) и 293,0 (203,0; 511,0) пг/мл, и тенденцию к снижению АЧТВ 27,3 (26,0; 29,0) и 29,9 (27,3; 33,7) сек (p=0,05).

Сниженный резерв, в большей степени, объяснялся более высокими значениями покой-МК 0,74 (0,61; 0,96) и 0,54 (0,43; 0,73) мл/мин/г. Данный сравнительный анализ подтверждает, что при ХСНсФВ может иметь место развитие нарушений кровоснабжения миокарда на микроциркуляторном уровне – микроваскулярная дисфункция. Ранее в исследованиях Shah S.J. (2019 г.), по данным эхокардиографии, и Taqueti V.R. (2017 г.), по данным ПЭТ, было показано наличие обратной отрицательной взаимосвязи показателя РМК с уровнем NT-proBNP [119,123], а также прогностическая значимость сниженного РМК, определенного при помощи ПЭТ, в группе пациентов с ХСНсФВ [123,147].

Таким образом, в данной работе впервые был проведен анализ состояния миокардиального кровотока и резерва, по данным динамической ОФЭКТ миокарда, выполненной гамма-камере с высокочувствительными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридовыми детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride detectors, CZT-детекторы), в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и поиск ассоциаций нарушений миокардиального кровотока с биохимическими маркерами и функциональными классами сердечной недостаточности. Пациенты с ХСНсФВ характеризовались статистически значимо более низкими значениями РМК 1,98 (1,41; 2,59) и 2,57 (2,46; 3,02) и высокими значениями покой-МК 0,66 (0,49; 0,85) и 0,42 (0,35; 0,58). При корреляционном анализе установлены взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и РМК ($\rho=-0,35$, $p=0,015$), а также МК в покое ($\rho=0,36$, $p=0,01$). При сравнении РМК у пациентов в зависимости от ФК хронической сердечной недостаточности по NYHA установлено статистически значимое прогрессирующее снижение показателя РМК от первого функционального класса к третьему. Снижение РМК у пациентов с ХСНсФВ свидетельствует о развитии нарушения кровоснабжения миокарда на микроциркуляторном уровне, которое может быть обусловлено не только снижением стресс-МК, но также и повышением покой-МК, что можно расценивать как компенсаторный механизм поддержания адекватного коронарного кровоснабжения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние несколько лет ряд клинических исследований подтвердили, что даже несмотря на отсутствие обструкции коронарного русла $\geq 50\%$, данная группа пациентов может иметь высокую вероятность развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, внезапной сердечной смерти и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [57,123,134].

По статистическим данным примерно двое из пяти пациентов с подозрением на ИБС не имеют обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий и в большинстве случаев их состояние обусловлено нарушениями на микроциркуляторном уровне, т.е. наличием МД [18].

В связи с отсутствием утвержденных клинических рекомендаций по диагностике и лечению МД, пациенты с данным клиническим состоянием могут оставаться недообследованными или, что более тревожно, с отвергнутым диагнозом ИБС. Во многих регистрах документально подтверждено, что позднее начало лечения пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА является максимально затратным для государственных систем здравоохранения, что связано в основном с частыми госпитализациями по поводу прогрессирования ИБС, с декомпенсацией ХСН и необходимостью проведения более дорогостоящего лечения (в том числе реваскуляризации миокарда путем чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования [35,92].

В настоящее время радионуклидные методы исследования (позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда) позволяют получить не только полуколичественные данные о состоянии миокардиальной перфузии, но и количественные глобальные и регионарные значения миокардиального кровотока при фармакологической нагрузке (стресс-МК) и в состоянии функционального покоя (покой-МК), выраженные в абсолютных значениях (мл/мин/г). Это позволяет рассчитать показатель резерва миокардиального кровотока (РМК) [32,72,123,143,155,159,168].

При этом работ, посвященных отдельному исследованию МК и РМК методом динамической ОФЭКТ миокарда у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА, практически нет. В большинстве исследований данная когорта пациентов используется в исследованиях в качестве группы контроля или сравнения и характеризуется малым количеством человек, включенных в нее.

В данной работе впервые был проведен сравнительный анализ показателей динамической ОФЭКТ миокарда: количественных характеристик миокардиального кровотока и резерва, полученные с использованием однокомпарментной (односоставной) модели (1САС) с коррекцией аттенюации и модели Net Retention с коррекцией аттенюации (NRAC), и полуколичественных индексов ПСМ у пациентов с симптомами или признаками ишемии миокарда и необструктивным атеросклеротическим поражением КА, которые характеризовались большей вариабельностью значений миокардиального кровотока и резерва по сравнению со стандартными индексами нарушения миокардиальной перфузии (SSS и SDS), у 15 (26%) человек было установлено нарушение миокардиальной перфузии (SSS и SDS $\geq 2,0$) и 22-24 пациента (38-41%) со сниженным РМК $< 2,0$, однако у 23 (40%) пациентов отмечалось несоответствие картины ПСМ и показателя РМК, в большинстве случаев за счет отсутствия видимого дефекта миокардиальной перфузии и сниженного РМК, что мы склонны интерпретировать как начальные этапы развития микроваскулярной дисфункции.

Ранее было показано, что кальциевый индекс сам по себе является самостоятельным независимым предиктором развития НССС [49]. В работе Aljizeeri A. (2021) КИ и РМК являлись независимыми предикторами развития внезапной сердечной смерти и нефатального инфаркта миокарда в периоде наблюдения 1,9 лет: при КИ равному 0 ед. Агатстона риск составил 0,39% против 4,55% при КИ ≥ 400 ед. Агатстона, при сохраненном РМК 0,76% против 2,09% при РМК $< 2,0$ [4].

Несмотря на отсутствие обструктивного атеросклеротического поражения КА, исследуемая группа пациентов характеризовалась наличием обратных отрицательных ассоциаций с коронарным кальцинозом (КИ определяли по методу Агатстона): как на глобальном (стресс-МК ($\rho=-0,46$, $p=0,003$), РМК ($\rho=-0,48$, $p=0,001$), Δ МК ($\rho=-0,48$, $p=0,0008$)), так и регионарном (стресс-МК ($\rho=-0,20$, $p=0,01$), РМК ($\rho=-0,22$, $p=0,008$), Δ МК ($\rho=-0,24$, $p=0,003$)) уровнях, что позволяет отнести снижение РМК к ранним маркерам развития нарушения микроваскулярной функции, связанной с развитием атеросклероза КА. Впервые был проведен анализ количественных характеристик МСКТ-КТ, отражающих объемы каждого структурного компонента АБ, было установлено, что снижение значения миокардиального кровотока при нагрузке и в покое обратно пропорционально увеличению структурных компонентов АБ (общий объем АБ, мягкотканый, фиброзный, кальцинированный компонент АБ).

В настоящее время этиология и патогенез коронарной МД до конца не изучены. Предполагают, что немаловажную роль в патогенезе МД играют классические факторы риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [102,116,122,123,176] По данным метаанализа Huang F.Y. (2016 г.), среди пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА наблюдается высокая частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ) (57,1%), дислипидемии (ДЛП) (56,7%), курения (34,1%), отягощенной наследственности по ССЗ (24,5%), сахарного диабета (СД) (21,8%) и др. [61].

В нашем исследовании у пациентов со сниженным резервом миокардиального кровотока ($PMK \leq 2,0$) наблюдались более высокие показатели липидного профиля ОХС 5,34 (4,3; 6,29) и 4,6 (3,8; 5,34) ммоль/л ($p = 0,015$), ХС ЛНП 2,95 (2,35; 3,56) и 2,11 (1,84; 3,17) ммоль/л ($p = 0,025$) и ХС не-ЛВП 4,1 (3,15; 4,6) и 3,39 (2,24; 4,1) ммоль/л ($p = 0,035$), по сравнению с пациентами с нормальным резервом миокардиального кровотока, а также снижение показателя АЧТВ, 26,5 (25,5; 28,2) и 28,55 (26,75; 33,6), соответственно. При корреляционном анализе сцинтиграфические показатели кровотока, перфузии и функции ЛЖ имели значимые корреляционные ассоциации с данными клинико-лабораторного

профиля, в том числе стресс-МК с ОХС ($\rho=-0,24$, $p=0,03$), РМК с ОХС ($\rho=-0,22$, $p=0,045$) и ХС ЛНП ($\rho=-0,22$, $p=0,049$), Δ МК с ОХС ($\rho=-0,24$, $p=0,03$). По данным пошагового многофакторного логистического регрессионного анализа показатели ХС не-ЛВП (ОШ 2,64; ДИ 1,21-5,76; $p=0,01$) и АЧТВ (ОШ 0,69; ДИ 0,49-0,96; $p=0,03$) являлись независимыми предикторами снижения РМК $<2,0$. Фармакологический анамнез, результаты опросников «EQ-5D-5L» и «SAQ», расширенная липидограмма не продемонстрировали значимых ассоциаций со скинтиграфическими данными.

Проведение динамической ОФЭКТ миокарда в группе пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА позволяет идентифицировать наличие микроваскулярной дисфункции. Выявление сниженного резерва миокардиального кровотока в когорте пациентов с необструктивным поражением КА может способствовать более интенсивной коррекции модифицируемых факторов риска и медикаментозной терапии.

В последнее время предметом дискуссий является клиническое значение необструктивной ИБС в развитии и прогрессировании ХСНсФВ [114]. Важным является тот факт, что пациенты с необструктивной болезнью коронарных артерий, несмотря на сохраненную ФВ ЛЖ, более подвержены госпитализации по причине декомпенсации сердечной недостаточности [92]. Однако механизмы, ответственные за прогрессирование ХСНсФВ на фоне необструктивного коронарного атеросклероза не до конца изучены. Новые данные дают основания предположить, что ишемия миокарда, вторичная по отношению к коронарной микрососудистой дисфункции, может стать новой парадигмой патофизиологии ХСНсФВ [92].

В данной работе впервые был проведен анализ состояния миокардиального кровотока и резерва, по данным динамической ОФЭКТ миокарда, выполненной гамма-камере с высокочувствительными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридовыми детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride detectors, CZT-детекторы), в зависимости от наличия ХСНсФВ и поиск ассоциации с биохимическими маркерами и функциональными классами сердечной недостаточности. Пациенты

с ХСНсФВ по сравнению с контрольной группой характеризовались статистически значимо более низкими значениями РМК 1,98 (1,41; 2,59) и 2,57 (2,46; 3,02) мл/мин/г, и высокими значениями покой-МК 0,66 (0,49; 0,85) и 0,42 (0,35; 0,58). При корреляционном анализе NT-proBNP имел ассоциации с РМК ($\rho=-0,35$, $p=0,015$) и покой-МК ($\rho=0,36$, $p=0,01$). При сравнении РМК у пациентов в зависимости от тяжести хронической сердечной недостаточности (ФК по NYHA) установлено статистически значимое снижение показателя РМК от ФК I с ФК III, параллельно с увеличением уровня NT-proBNP. Снижение РМК у пациентов с ХСНсФВ свидетельствует о развитии нарушения кровоснабжения миокарда на микроциркуляторном уровне, которое может быть обусловлено не только снижением стресс-МК, но также и повышением покой-МК, что может быть обусловлено более высокими метаболическими потребностями миокарда и, в частности, микроваскулярной дисфункцией, которая развилась на основе эндотелиальной дисфункции и являющимся компенсаторным механизмом поддержания адекватного коронарного кровоснабжения.

Основываясь на опубликованном алгоритме Европейского общества кардиологов (2019 г.), отражающий подход диагностики стабильной ИБС [72], мы разработали алгоритм маршрутизации пациентов с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий, который должен включать в себя, помимо клинических симптомов, анализ состояния микроциркуляторного русла, посредством проведения динамической ОФЭКТ миокарда, эхокардиографии и анализа NTpro-BNP (рисунок 21).

Впервые был проведен анализ состояния уровней показателей расширенной липидограммы и сцинтиграфических данных кровотока и резерва. При корреляционном анализе не было выявлено значимых ассоциаций биохимических показателей с результатами динамической ОФЭКТ миокарда. Вероятно, это может быть связано с малым размером выборки.

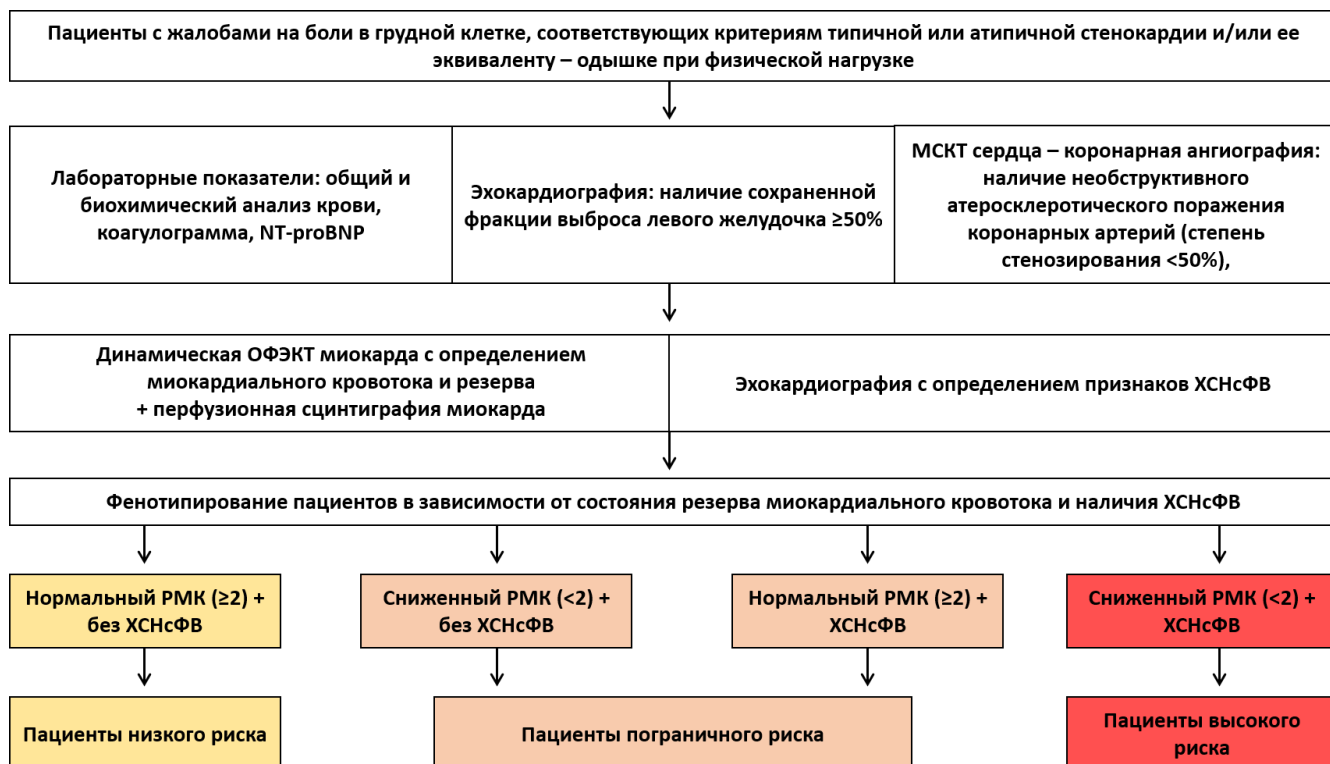


Рисунок 21 – Алгоритм обследования пациентов с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий (стенозы $< 50\%$), по данным МСКТ сердца – коронарной ангиографии: NT-proBNP – N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида; МСКТ–КГ – мультиспиральная компьютерная томография сердца – коронарная ангиография; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда; РМК – резерв миокардиального кровотока; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

В научной литературе опубликованы результаты немногочисленных исследований, в которых показано, что пациенты со сниженным РМК, по данным ПЭТ, имеют более высокие показатели смертности от ССЗ [91,92,124], в том числе при сочетании с ХСНсФВ [123,147]. Однако широкое использование ПЭТ для оценки МК и РМК ограничено высокой стоимостью исследования, организационной сложностью и низкой доступностью кардиологических ПЭТ исследований [34].

Мы обоснованно полагаем, что комбинированная оценка томографических, сцинтиграфических и эхокардиографических параметров может повысить точность неинвазивной диагностики микроваскулярной дисфункции и ХСНсФВ.

Это, в свою очередь, позволит проводить на ранних этапах развития заболевания фенотипирование пациентов для выделения группы повышенного риска, что может стать основанием для назначения или оптимизации лекарственной терапии, включая липидснижающие, антиагрегантные, антиангинальные, гипотензивные препараты, в соответствии с действующими Рекомендациями, в практике врачей терапевтов и кардиологов.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в использовании метода динамической СЗТ ОФЭКТ миокарда для оценки возможных рисков и прогноза у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий в сочетании с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий характеризуются большей вариабельностью значений миокардиального кровотока и резерва по сравнению со стандартными индексами нарушения миокардиальной перфузии (SSS и SDS); метод динамической ОФЭКТ позволяет в 26% случаев идентифицировать нарушение миокардиального кровотока и резерва у пациентов с нормальными результатами стандартной перфузионной сцинтиграфии миокарда.

2. Количественные индексы динамической ОФЭКТ миокарда – миокардиальный кровоток при нагрузке, в покое и резерв миокардиального кровотока являются ранними маркерами ассоциированного с коронарным атеросклерозом нарушения вазомоторной функции сосудистой стенки; на глобальном и регионарном уровнях коронарный кальциноз и объем атеросклеротических бляшек, как общий, так и по плотностным компонентам, оказывают отрицательное влияние на показатели миокардиального кровотока и резерва у пациентов с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий.

3. Снижение показателей миокардиального кровотока и резерва у пациентов с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий ассоциировано с нарушениями липидного обмена и свертывающей системы крови: холестерин не-липопротеинов высокой плотности (ОШ 2,64; ДИ 1,21-5,76; $p=0,01$) и активированное частичное тромбопластиновое время (ОШ 0,69; ДИ 0,49-0,96; $p=0,03$) являются независимыми предикторами снижения резерва миокардиального кровотока ($<2,0$).

4. Состояние миокардиального кровотока у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, в отличие от пациентов без

ХСНсФВ, характеризуется сниженными значениями резерва миокардиального кровотока (1,98 (1,41; 2,59), за счет повышенного кровотока в условиях функционального покоя (0,66 (0,49; 0,85) мл/мин/г)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с симптомами или признаками ишемии миокарда и необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий для уточнения причины возникновения симптомов ИБС, даже при нормальных результатах перфузионной сцинтиграфии миокарда, рекомендуется выполнение динамической ОФЭКТ миокарда для идентификации микроваскулярной дисфункции. Значение резерва миокардиального кровотока $<2,0$ указывает на риск наличия у пациента микроваскулярной дисфункции, ассоциированной с сочетанным влиянием необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Выявление сниженного резерва миокардиального кровотока ($<2,0$) в сочетании с наличием повышенного уровня холестерина не-липопротеинов высокой плотности, коронарного кальциноза, сниженными значениями активированного частичного тромбопластинового времени и наличием хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса позволяет селектировать пациентов, которым рекомендованы коррекция лечения или назначение оптимальной медикаментозной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 1САС – однокомпарментная модель обработки с коррекцией аттенюации
- 99mTc-МИБИ – 99mTc-метокси-изобутил-изонитрил
- CZT – кадмий-цинк-теллуровые детекторы
- EQ-5D-5L – русскоязычная версия 5L опросника для оценки качества жизни EQ-5D European Quality of Life Questionnaire
- NT-proBNP – N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида
- NYHA – классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации;
- NRAC – модель обработки Net Retention с коррекцией аттенюации
- PCSK9 – ингибитор пропротеин конвертазы субтилизин-кексин типа 9
- SAQ – опросник «Seattle Angina Questionnaire»
- SD – стандартное отклонение
- SDS – Summed Difference Score: разница между нагрузкой и покоем
- SRS – Summed Rest Score: сумма баллов в покое
- SSS – Summed Stress Score: сумма баллов при нагрузке
- ΔМК – разница между миокардиальным кровотоком при нагрузке и в покое
- АБ – атеросклеротические бляшки
- АГ – артериальная гипертензия
- апоD – аполипопротеин D
- апоЕ – аполипопротеин E
- апоА1 – аполипопротеин А1
- апоА2 – аполипопротеин А2
- апоВ – аполипопротеин В
- АТФ – аденозинтрифосфат
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- БАБ – бета-адреноблокаторы
- БКК – блокаторы кальциевых каналов
- ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование

ГХС – гиперхолестеринемия
ДИ – доверительный интервал
ДЛП – дислипидемия
ИА – индекс атерогенности
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМС – индекс микрососудистого сопротивления
ИМТ – индекс массы тела
КА – коронарные артерии
КДО – конечно-диастолический объем
КИ – кальциевый индекс
КСО – конечно-систолический объем
ЛЖ – левый желудочек
ЛНП – липопротеины низкой плотности
ЛП(а) – липопротеин(а)
ЛСТ – липидснижающая терапия
МД – микроваскулярная дисфункция
МК – миокардиальный кровоток
МРК – мгновенный резерв кровотока
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ–КГ – мультиспиральная компьютерная томография сердца – коронарная ангиография
МЦР – микроциркуляторное русло
НССС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события
ОКС – острый коронарный синдром
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда
ОХС – общий холестерин
ОШ – отношение шансов
Покой–МК – миокардиальный кровоток в состоянии функционального покоя
ПСМ – перфузионная сцинтиграфия миокарда

ПЭТ – позитронная эмиссионная томография
РМК – резерв миокардиального кровотока
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
Стресс–МК – миокардиальный кровоток при нагрузке
Стресс–ЭХОКГ – стресс-эхокардиография
ТГ – триглицериды
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс
ФН – физическая нагрузка;
ФР – факторы риска
ФРК – фракционный резерв кровотока
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС ЛВП – холестерин липопротеины высокой плотности
ХС ЛНП – холестерин липопротеины низкой плотности
ХС ЛНП/ХС ЛВП – отношение холестерин липопротеинов низкой плотности к холестерин липопротеинам высокой плотности
ХС не-ЛВП – холестерин не-липопротеины высокой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography // *J Am Coll Cardiol.* – 1990. – Vol. 15 (4). – P. 827–832. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90282-t.
2. Agostini D., Roule V., Nganoa C., et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic ^{99m}Tc -sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with ^{15}O -water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2018. – Vol. 45 (7) – P. 1079-1090. DOI: 10.1007/s00259-018-3958-7.
3. Akinboboye O.O., Chou R.L., Bergmann S.R. Augmentation of myocardial blood flow in hypertensive heart disease by angiotensin antagonists: a comparison of lisinopril and losartan // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 40 (4). – P. 703–709. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02033-8.
4. Aljizeeri A., Ahmed A.I., Alfaris M.A. et al. Myocardial Flow Reserve and Coronary Calcification in Prognosis of Patients With Suspected Coronary Artery Disease // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2021. – Vol. 14 (12) – P. 2443-2452. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.01.024.
5. Ambrose J.A., Singh M. Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes // *F1000Prime Rep.* – 2015. – Vol. 7. – P. 08. DOI: 10.12703/P7-08.
6. Assante R., Mainolfi C.G., Zampella E. et al. Relation between myocardial blood flow and cardiac events in diabetic patients with suspected coronary artery disease and normal myocardial perfusion imaging // *J Nucl Cardiol.* – 2021. – Vol. 28(4) – P. 1222–1233. DOI: 10.1007/s12350-021-02533-w.
7. Austen W.G., Edwards J.E., Frye R.L. et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association // *Circulation.* – 1975. – Vol. 51 (4) – P. 5–40. DOI: 10.1161/01.cir.51.4.5.

8. Bailly M., Thibault F., Courtehoux M. et al. Added Value of Myocardial Blood Flow Quantification and Calcium Scoring During CZT SPECT Myocardial Perfusion Imaging for Coronary Artery Disease Screening // *Clin Nucl Med.* – 2019. – Vol. 44 (11). – P. e617–e619. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002709.

9. Bairey Merz C.N., Pepine C.J., Shimokawa H. et al. Treatment of coronary microvascular dysfunction // *Cardiovasc Res.* – 2020. – Vol. 116 (4). – P. 856–870. DOI: 10.1093/cvr/cvaa006.

10. Bajaj N.S., Osborne M.T., Gupta A. et al. Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiovascular Risk in Obese Patients // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 72 (7). – P. 707–717. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.049.

11. Bajaj N.S., Singh A., Zhou W. et al. Coronary Microvascular Dysfunction, Left Ventricular Remodeling, and Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Impairment // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141 (1). – P. 21–33. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043916.

12. Bauer R.W., Thilo C., Chiaramida S.A. et al. Noncalcified atherosclerotic plaque burden at coronary CT angiography: a better predictor of ischemia at stress myocardial perfusion imaging than calcium score and stenosis severity // *AJR Am J Roentgenol.* – 2009. – Vol. 193 (2). – P. 410–418. DOI: 10.2214/AJR.08.1277.

13. Bechsgaard D.F., Gustafsson I., Michelsen M.M. et al. Evaluation of computed tomography myocardial perfusion in women with angina and no obstructive coronary artery disease // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2020. – Vol. 36 (2). – P. 367–382. DOI: 10.1007/s10554-019-01723-5.

14. Ben-Haim S., Murthy V.L., Breault C. et al. Quantification of Myocardial Perfusion Reserve Using Dynamic SPECT Imaging in Humans: A Feasibility Study // *J Nucl Med.* – 2013. – Vol. 54 (6). – P. 873–879. DOI: 10.2967/jnumed.112.109652.

15. Bittencourt M.S., Hulten E., Ghoshhajra B. et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2014. – Vol. 7 (2). – P. 282–291. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001047.

16. Bom M.J., van Diemen P.A., Driessen R.S. et al. Prognostic value of [15O]H₂O positron emission tomography-derived global and regional myocardial perfusion // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2020. – Vol. 21 (7). – P. 777–786. DOI: 10.1093/ehjci/jez258.
17. Bouallegue F.B., Roubille F., Lattuca B. et al. SPECT myocardial perfusion reserve in patients with multivessel coronary disease: correlation with angiographic findings and invasive fractional flow reserve measurements // *The journal of nuclear medicine*. – 2015. – Vol. 56 (11). – P. 1712–1717. DOI: 10.2967/jnumed.114.143164.
18. Bradley C., Berry C. Definition and epidemiology of coronary microvascular disease // *J Nucl Cardiol*. – 2022. – Vol. 29 (4). – P. 1763–1775. DOI: 10.1007/s12350-022-02974-x.
19. Branch K.R., Haley R.D., Bittencourt M.S. et al. Myocardial computed tomography perfusion // *Cardiovasc Diagn Ther*. – 2017. – Vol. 7 (5). – P. 452–462. DOI: 10.21037/cdt.2017.06.11.
20. Caliskan M., Erdogan D., Gullu H. et al. Effects of atorvastatin on coronary flow reserve in patients with slow coronary flow // *Clin Cardiol*. – 2007. – Vol. 30 (9). – P. 475–479. DOI: 10.1002/clc.20140.
21. Camm, J.A. The ESC textbook of cardiovascular medicine / J.A. Camm, T.F. Luscher, P.W. Serruys. – Oxford : Oxford University Press, 2009. – 1398 p.
22. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V. et al; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105(4). – P. 539–542. DOI: 10.1161/hc0402.102975.
23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J., O'Connell R., Voysey M. et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385 (9976). – P. 1397–1405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4.

24. Collet J.P., Thiele H., Barbato E. et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *Eur Heart J.* – 2021. Vol. 42 (14). – P. 1289–1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.

25. Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S. et al. Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 50 (14). – P. 1354–1361. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.027.

26. Crea F., Camici P.G., Bairey Merz C.N. Coronary microvascular dysfunction: An update // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 1101–1111. DOI: 10.1093/eurheartj/eh513.

27. 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. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1963.tb02652.x.

28. Curillova Z., Yaman B.F., Dorbala S. et al. Quantitative relationship between coronary calcium content and coronary flow reserve as assessed by integrated PET/CT imaging // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2009. – Vol. 36 (10). – P. 1603–1610. DOI: 10.1007/s00259-009-1121-1.

29. Davies J.E., Sen S., Escaned J. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377 (16). – P. 1597–1598. DOI: 10.1056/NEJMc1711333.

30. De Souza A.C.D.A.H., Gonçalves B.K.D., Tedeschi A.L. et al. Quantification of myocardial flow reserve using a gamma camera with solid-state cadmium-zinc-telluride detectors: Relation to angiographic coronary artery disease // *J Nucl Cardiol.* – 2021. – Vol. 28 (3). – P. 876–884. DOI: 10.1007/s12350-019-01775-z.

31. Dey D., Diaz Zamudio M., Schuhbaeck A. et al. Relationship Between Quantitative Adverse Plaque Features From Coronary Computed Tomography Angiography and Downstream Impaired Myocardial Flow Reserve by ¹³N-Ammonia Positron Emission Tomography: A Pilot Study // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2015. – Vol. 8 (10). – P. e003255. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003255.

32. Dilsizian V., Bacharach S.L., Beanlands R.S. et al. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures // *J Nucl Cardiol.* – 2016. – Vol. 23 (5). – P. 1187–1226. DOI: 10.1007/s12350-016-0522-3.

33. Doyle M., Weinberg N., Pohost G.M. et al. Prognostic value of global MR myocardial perfusion imaging in women with suspected myocardial ischemia and no obstructive coronary disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2010. – Vol. 3 (10). – P. 1030–1036. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.07.008.

34. Driessen R.S., Raijmakers P.G., Stuijzand W.J. et al. Myocardial perfusion imaging with PET // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2017. – Vol. 33 (7). – P. 1021–1031. DOI: 10.1007/s10554-017-1084-4.

35. Elgendy I.Y., Pepine C.J. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Is Ischemia Due to Coronary Microvascular Dysfunction a Mechanistic Factor? // *Am J Med.* – 2019. – Vol. 132 (6). – P. 692–697. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.12.038.

36. Eshtehardi P., McDaniel M.C., Dhawan S.S. et al. Effect of intensive atorvastatin therapy on coronary atherosclerosis progression, composition, arterial remodeling, and microvascular function // *J Invasive Cardiol.* – 2012. – Vol. 24 (10). – P. 522–529.

37. Farhad H., Dunet V., Bachelard K. et al. Added prognostic value of myocardial blood flow quantitation in rubidium-82 positron emission tomography imaging // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2013. – Vol. 14. – P. 1203–1210. DOI: 10.1093/ehjci/jet068.

38. Feher A., Sinusas A.J. Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2017. – Vol. 10 (8). – P. e006427. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006427.

39. Ferencik M., Mayrhofer T., Bittner D.O. et al. Use of High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaque Detection for Risk Stratification of Patients With Stable Chest

Pain: A Secondary Analysis of the PROMISE Randomized Clinical Trial // *JAMA Cardiol.* – 2018. – Vol. 3 (2). – P. 144–152. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.4973.

40. Ferenczi P., Couffinhal T., Mamou A. et al. Myocardial blood flows and reserves on solid state camera: Correlations with coronary history and cardiovascular risk factors // *J Nucl Cardiol.* – 2022. – Vol. 29 (4). – P. 1671–1678. DOI: 10.1007/s12350-021-02659-x.

41. Ford I., Murray H., McCowan C. et al. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133 (11). – P. 1073–1080. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019014.

42. Ford T.J., Ong P., Sechtem U. et al; COVADIS Study Group. Assessment of Vascular Dysfunction in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease: Why, How, and When // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2020. – Vol. 13 (16). – P. 1847–1864. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.05.052.

43. Freitag M.T., Bremerich J., Wild D. et al. Quantitative myocardial perfusion ⁸²Rb-PET assessed by hybrid PET/coronary-CT: Normal values and diagnostic performance // *J Nucl Cardiol.* – 2022. – Vol. 29 (2). – P. 464–473. DOI: 10.1007/s12350-020-02264-4.

44. Gan L.M., Svedlund S., Wittfeldt A. et al. Incremental Value of Transthoracic Doppler Echocardiography-Assessed Coronary Flow Reserve in Patients With Suspected Myocardial Ischemia Undergoing Myocardial Perfusion Scintigraphy // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6 (4). – P. e004875. DOI: 10.1161/JAHA.116.004875.

45. Gaudieri V., Mannarino T., Zampella E. et al. Prognostic value of coronary vascular dysfunction assessed by rubidium-82 PET/CT imaging in patients with resistant hypertension without overt coronary artery disease // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2021. – Vol. 48 (10). – P. 3162–3171. DOI: 10.1007/s00259-021-05239-w.

46. Gimelli A., Liga R., Pasanisi E.M. et al. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary lesion: The role of post-stress diastolic dysfunction in detecting

early coronary atherosclerosis // *J Nucl Cardiol.* – 2017. – Vol. 24 (5). – P. 1542–1550. DOI: 10.1007/s12350-016-0456-9.

47. Giubbini R., Bertoli M., Durmo R. et al. Comparison between $N^{13}NH_3$ -PET and ^{99m}Tc -Tetrofosmin-CZT SPECT in the evaluation of absolute myocardial blood flow and flow reserve // *J Nucl Cardiol.* – 2021. – Vol. 28 (5). – P. 1906–1918. DOI: 10.1007/s12350-019-01939-x.

48. Götberg M., Christiansen E.H., Gudmundsdottir I. et al. Instantaneous Wave-Free Ratio versus Fractional Flow Reserve guided intervention (iFR-SWEDEHEART): Rationale and design of a multicenter, prospective, registry-based randomized clinical trial // *Am Heart J.* – 2015. – Vol. 170 (5). – P. 945–950. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.07.031.

49. Greenland P., Blaha M.J., Budoff M.J. et al. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 72 (4). – P. 434–447. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.027.

50. Gu H., Lu B., Gao Y. et al. Prognostic Value of Atherosclerosis Progression for Prediction of Cardiovascular Events in Patients with Nonobstructive Coronary Artery Disease // *Acad Radiol.* – 2021. – Vol. 28 (7). – P. 980–987. DOI: 10.1016/j.acra.2020.06.038.

51. Gu X., Yang X., Li Y. et al. Usefulness of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as Predictors of Cardiovascular Disease in Chinese // *Am J Cardiol.* – 2015. – Vol. 116 (7). – P. 1063–1070. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.06.040.

52. Gupta A., Taqueti V.R., van de Hoef T.P. et al. Integrated Noninvasive Physiological Assessment of Coronary Circulatory Function and Impact on Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease // *Circulation.* – 2017. – Vol. 136 (24). – P. 2325–2336. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029992.

53. Han S., Kim Y.H., Ahn J.M. et al. Feasibility of dynamic stress ^{201}Tl /rest ^{99m}Tc -tetrofosmin single photon emission computed tomography for quantification of myocardial perfusion reserve in patients with stable coronary artery

disease // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2018. – Vol. 45 (12). – P. 2173–2180. DOI: 10.1007/s00259-018-4057-5.

54. Harari G., Green M.S., Magid A. et al. Usefulness of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Predictor of Cardiovascular Disease Mortality in Men in 22-Year Follow-Up // *Am J Cardiol*. – 2017. – Vol. 119 (8). – P. 1193–1198. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.01.008.

55. Havel M., Koranda P., Kincl V. et al. Additional value of the coronary artery calcium score in patients for whom myocardial perfusion imaging is challenging // *Kardiol Pol*. – 2019. – Vol. 77 (4). – P. 458–464. DOI: 10.5603/KP.a2019.0037.

56. Henzlova M.J., Duvall W.L., Einstein A.J. et al. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers // *J Nucl Cardiol*. – 2016. – Vol. 23 (3). – P. 606–639. DOI: 10.1007/s12350-015-0387-x.

57. Herscovici R., Sedlak T., Wei J. et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What Is the Risk? // *J Am Heart Assoc*. – 2018. – Vol. 7 (17). – P. e008868. DOI: 10.1161/JAHA.118.008868.

58. Heymsfield S.B., Wadden T.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 376 (3). – P. 254–266. DOI: 10.1056/NEJMra1514009.

59. Ho K.T., Ong H.Y., Tan G. et al. Dynamic CT myocardial perfusion measurements of resting and hyperaemic blood flow in low-risk subjects with 128-slice dual-source CT // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2015. – Vol. 16 (3). – P. 300–306. DOI: 10.1093/ehjci/jeu200.

60. Hong S.J., Choi S.C., Kim J.S. et al. Low-dose versus moderate-dose atorvastatin after acute myocardial infarction: 8-month effects on coronary flow reserve and angiogenic cell mobilization // *Heart*. – 2010. – Vol. 96 (10). – P. 756–764. DOI: 10.1136/hrt.2009.182683.

61. Huang F.Y., Huang B.T., Lv W.Y. et al. The Prognosis of Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease Versus Normal Arteries Determined by Invasive Coronary Angiography or Computed Tomography Coronary Angiography: A

Systematic Review // *Medicine* (Baltimore). – 2016. – Vol. 95 (11). – P. e3117. DOI: 10.1097/MD.0000000000003117.

62. Hyafil F., Gimelli A., Slart R.H.J.A. et al; Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). 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.

63. Ilveskoski E., Lehtimäki T., Laaksonen R. et al. Improvement of myocardial blood flow by lipid-lowering therapy with pravastatin is modulated by apolipoprotein E genotype // *Scand J Clin Lab Invest*. – 2007. – Vol. 67 (7). – P. 723–734. DOI: 10.1080/00365510701297472.

64. Jalali Z., Khademalhosseini M., Soltani N. et al. Smoking, alcohol and opioids effect on coronary microcirculation: an update overview // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 185. DOI: 10.1186/s12872-021-01990-y.

65. Kaufmann P.A., Gnechi-Ruscione T., di Terlizzi M. et al. Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102 (11). – P. 1233–1238. DOI: 10.1161/01.cir.102.11.1233.

66. Kaufmann P.A., Gnechi-Ruscione T., Schäfers K.P. et al. Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia // *J Am Coll Cardiol*. – 2000. – Vol. 36 (1). – P. 103–109. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00697-5.

67. Kawaguchi N., Okayama H., Kido T. et al. Clinical significance of corrected relative flow reserve derived from ¹³N-ammonia positron emission tomography combined with coronary computed tomography angiography // *J Nucl Cardiol*. – 2021. – Vol. 28 (5). – P. 1851–1860. DOI: 10.1007/s12350-019-01931-5.

68. Kelshiker M.A., Seligman H., Howard J.P. et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Eur Heart J*. – 2022. – Vol. 43 (16). – P. 1582–1593. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab775.

69. Kenkre T.S., Malhotra P., Johnson B.D. et al. Ten-Year Mortality in the WISE Study (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) // *Circ Cardiovasc Qual*

Outcomes. – 2017. – Vol. 10 (12). – P. e003863. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003863.

70. Kiriyaama T., Toba M., Fukushima Y. et al. Discordance between the morphological and physiological information of 64-slice MSCT coronary angiography and myocardial perfusion imaging in patients with intermediate to high probability of coronary artery disease // *Circ J.* – 2011. – Vol. 75 (7). – P. 1670–1677. DOI: 10.1253/circj.cj-10-1123.

71. Knuuti J., Ballo H., Juarez-Orozco L.E. et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (35). – P. 3322–3330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy267.

72. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41 (3). – P. 407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.

73. Kovarnik T., Mintz G.S., Skalicka H. et al. Virtual histology evaluation of atherosclerosis regression during atorvastatin and ezetimibe administration: HEAVEN study // *Circ J.* – 2012. – Vol. 76 (1). – P. 176–183. DOI: 10.1253/circj.cj-11-0730.

74. Kwaifa I.K., Bahari H., Yong Y.K. et al. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications // *Biomolecules.* – 2020. – Vol. 10 (2). – P. 291. DOI: 10.3390/biom10020291.

75. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi 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 // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2015. – Vol. 16 (3). – P. 233–270. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.

76. Lanza G.A., Camici P.G., Galiuto L. et al; Gruppo di Studio di Fisiopatologia Coronarica e Microcircolazione, Società Italiana di Cardiologia. Methods to investigate coronary microvascular function in clinical practice // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 1–18. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328351680f.

77. Lee J.M., Jung J.H., Hwang D. et al. Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary Stenosis // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 67 (10). – P. 1158–1169. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.053.

78. Lee S.E., Chang H.J., Sung J.M. et al. Effects of Statins on Coronary Atherosclerotic Plaques: The PARADIGM Study // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2018. – Vol. 11 (10). – P. 1475–1484. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.04.015.

79. Lee S.E., Sung J.M., Andreini D. et al. Differential association between the progression of coronary artery calcium score and coronary plaque volume progression according to statins: the Progression of Atherosclerotic Plaque Determined by Computed Tomographic Angiography Imaging (PARADIGM) study // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2019. – Vol. 20 (11). – P. 1307–1314. DOI: 10.1093/ehjci/jez022.

80. Liga R., Gimelli A. Dynamic ultrafast CZT imaging: Time for a paradigm change in myocardial perfusion imaging // *J Nucl Cardiol.* – 2021. – Vol. 28 (6). – P. 2530–2532. DOI: 10.1007/s12350-020-02051-1.

81. Lima L.M., Carvalho M.D., Sousa M.O. Apo B/apo A-I ratio and cardiovascular risk prediction // *Arq Bras Cardiol.* – 2007. – Vol. 88 (6). – P. e187–90. DOI: 10.1590/s0066-782x2007000600014.

82. Lin A., van Diemen P.A., Motwani M. et al. Machine Learning From Quantitative Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Fractional Flow Reserve-Defined Ischemia and Impaired Myocardial Blood Flow // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2022. – Vol. 15 (10). – P. e014369. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.122.014369.

83. Lipkin I., Telluri A., Kim Y. et al. Coronary CTA With AI-QCT Interpretation: Comparison With Myocardial Perfusion Imaging for Detection of Obstructive Stenosis Using Invasive Angiography as Reference Standard // *AJR Am J Roentgenol.* – 2022. – Vol. 219 (3). – P. 407–419. DOI: 10.2214/AJR.21.27289.

84. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to

reduce cardiovascular risk // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41 (1). – P. 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.

85. Mayala H.A., Bakari K.H., Mghanga F.P., et al. Clinical significance of PET-CT coronary flow reserve in diagnosis of non-obstructive coronary artery disease // *BMC Res Notes.* – 2018. – Vol. 11 (1). – P. 566. DOI: 10.1186/s13104-018-3667-0.

86. 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. – Vol. 244. – P. 347–353. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.012.

87. Mohammed A.A., Zhang H., Abdu F.A. et al. Effect of nonobstructive coronary stenosis on coronary microvascular dysfunction and long-term outcomes in patients with INOCA // *Clin Cardiol.* – 2023. – Vol. 46 (2). – P. 204–213. DOI: 10.1002/clc.23962.

88. Morita K., Tsukamoto T., Naya M. et al. Smoking cessation normalizes coronary endothelial vasomotor response assessed with 15O-water and PET in healthy young smokers // *J Nucl Med.* – 2006. – Vol. 47 (12). – P. 1914–1920.

89. Mostaza J.M., Gomez M.V., Gallardo F. et al. Cholesterol reduction improves myocardial perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease and average cholesterol levels // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – Vol. 35 (1). – P. 76–82. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00529-x.

90. Murthy V.L., Naya M., Foster C.R. et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126 (15). – P. 1858–1868. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120402.

91. 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 (20). – P. 2215–2224. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050427.

92. Murthy V.L., Naya M., Taqueti V.R. et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129 (24). – P. 2518–2527. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.

93. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2016. – Vol. 29 (4). – P. 277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011. PMID: 27037982.
94. Naya M., Murthy V.L., Taqueti V.R. et al. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography // *J Nucl Med.* – 2014. – Vol. 55 (2). – P. 248–255. DOI: 10.2967/jnumed.113.121442.
95. Naya M., Tsukamoto T., Inubushi M. et al. Elevated plasma plasminogen activator inhibitor type-1 is an independent predictor of coronary microvascular dysfunction in hypertension // *Circ J.* – 2007. – Vol. 71 (3). – P. 348–353. DOI: 10.1253/circj.71.348.
96. Neglia D., Fommei E., Varela-Carver A. et al. Perindopril and indapamide reverse coronary microvascular remodelling and improve flow in arterial hypertension // *J Hypertens.* – 2011. – Vol. 29 (2). – P. 364–372. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328340a08e.
97. Neglia D., Liga R. Myocardial ischemia without obstructive CAD: there is more than meets the eye! // *J Nucl Cardiol.* – 2018. – Vol. 25 (5). – P. 1770–1773. DOI: 10.1007/s12350-017-0923-y.
98. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40 (2). – P. 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
99. Nitta K., Kurisu S., Sumimoto Y. et al. Diagnostic value of peak filling rate derived from ECG-gated myocardial perfusion SPECT for detecting myocardial ischaemia in patients with non-obstructive coronary artery disease // *Acta Cardiol.* – 2020. – Vol. 75 (1). – P. 37–41. DOI: 10.1080/00015385.2018.1544698.
100. Nkoulou R., Fuchs T.A., Pazhenkottil A.P. et al. Absolute Myocardial Blood Flow and Flow Reserve Assessed by Gated SPECT with Cadmium-Zinc-Telluride Detectors Using ^{99m}Tc-Tetrofosmin: Head-to-Head Comparison with ¹³N-Ammonia

PET // J Nucl Med. – 2016. – Vol. 57 (12). – P. 1887–1892. DOI: 10.2967/jnumed.115.165498.

101. Ong P., Camici P.G., Beltrame J.F. et al; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina // Int J Cardiol. – 2018. – Vol. 250. – P. 16–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.

102. Padro T., Manfrini O., Bugiardini R. et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease' // Cardiovasc Res. – 2020. – Vol. 116 (4). – P. 741–755. DOI: 10.1093/cvr/cvaa003.

103. Padró T., Vilahur G., Badimon L. Dyslipidemias and Microcirculation // Curr Pharm Des. – 2018. – Vol. 24 (25). – P. 2921–2926. DOI: 10.2174/1381612824666180702154129.

104. Patel K.K., Peri-Okonny P.A., Qarajeh R. et al. Prognostic Relationship Between Coronary Artery Calcium Score, Perfusion Defects, and Myocardial Blood Flow Reserve in Patients With Suspected Coronary Artery Disease // Circ Cardiovasc Imaging. – 2022. – Vol. 15 (4). – P. e012599. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.121.012599.

105. Pauly D.F., Johnson B.D., Anderson R.D. et al. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: A double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) // Am Heart J. – 2011. – Vol. 162 (4). – P. 678–684. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.07.011.

106. Pazhenkottil A.P., Ghadri J.R., Nkoulou R.N. et al. Improved outcome prediction by SPECT myocardial perfusion imaging after CT attenuation correction // J Nucl Med. – 2011. – Vol. 52 (2). – P. 196–200. DOI: 10.2967/jnumed.110.080580.

107. Pazhenkottil A.P., Nkoulou R.N., Ghadri J.R. et al. Impact of cardiac hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography imaging on

choice of treatment strategy in coronary artery disease // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 32 (22). – P. 2824–2829. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr232.

108. Pepine C.J., Anderson R.D., Sharaf B.L. et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55 (25). – P. 2825–2832. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.054.

109. Pfeffer M.A., Shah A.M., Borlaug B.A. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective // *Circ Res.* – 2019. – Vol. 124 (11). – P. 1598–1617. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.

110. Pitkänen O.P., Nuutila P., Raitakari O.T. et al. Coronary flow reserve in young men with familial combined hyperlipidemia // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99 (13). – P. 1678–1684. DOI: 10.1161/01.cir.99.13.1678.

111. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (27). – P. 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

112. Renaud, J.M. Optimization of 4DM SPECT CFR for the GE DNM 530c Cardiac Gamma Camera / J.M. Renaud, J.B. Moody, E.P. Ficaro. – Ann Arbor : INVIA, 2021.

113. Renkin E.M. Transport of potassium-42 from blood to tissue in isolated mammalian skeletal muscles // *Am J Physiol.* – 1959. – Vol. 197. – P. 1205–1210. DOI: 10.1152/ajplegacy.1959.197.6.1205.

114. Rodríguez-Capitán J., Sánchez-Pérez A., Ballesteros-Pradas S. et al. Prognostic Implication of Non-Obstructive Coronary Lesions: A New Classification in Different Settings // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10 (9). – P. 1863. DOI: 10.3390/jcm10091863.

115. Sampietro T., Sbrana F., Dal Pino B., et al. Coronary microcirculatory blood flow significantly increases upon acute and chronic cholesterol lowering: evaluation by cadmium-zinc-telluride cardiac imaging stress test // *Eur J Prev Cardiol.* – 2022. – Vol. 29 (8). – P. e272–e274. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac043.

116. Sara J.D., Widmer R.J., Matsuzawa Y. et al. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2015. – Vol. 8 (11). – P. 1445–1453. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.06.017.

117. Schindler T.H., Dilsizian V. Coronary Microvascular Dysfunction: Clinical Considerations and Noninvasive Diagnosis // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2020. – Vol. 13 (1). – P. 140–155. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.11.036.

118. Schroder J., Zethner-Moller R., Bové K.B. et al. Protein biomarkers and coronary microvascular dilatation assessed by rubidium-82 PET in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 275. – P. 319–327. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.864.

119. Shah S.J., Lam C.S.P., Svedlund S. et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (37). – P. 3439–3450. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy531.

120. Singh P., Emami H., Subramanian S. et al. Coronary Plaque Morphology and the Anti-Inflammatory Impact of Atorvastatin: A Multicenter 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomographic/Computed Tomographic Study // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2016. – Vol. 9 (12). – P. e004195. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004195.

121. Sun B.J., Hwang E., Jang J.Y. et al. Effect of rosuvastatin on coronary flow reserve in patients with systemic hypertension // *Am J Cardiol.* – 2014. – Vol. 114 (8). – P. 1234–1237. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.07.046.

122. Taqueti V.R., Di Carli M.F. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 72 (21). – P. 2625–2641. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.042.

123. Taqueti V.R., Shaw L.J., Cook N.R. et al. Excess Cardiovascular Risk in Women Relative to Men Referred for Coronary Angiography Is Associated With Severely Impaired Coronary Flow Reserve, Not Obstructive Disease // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135 (6). – P. 566–577. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023266.

124. Taqueti V.R., Solomon S.D., Shah A.M. et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction // *Eur Heart J*. – 2018. – Vol. 39 (10). – P. 840–849. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx721.

125. Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – Vol. 2013 (1). – P. CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.

126. Thomas H., Diamond J., Vieco A. et al. Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000-2016: The Path to Prevention and Control // *Glob Heart*. – 2018. – Vol. 13 (3). – P. 143–163. DOI: 10.1016/j.gheart.2018.09.511.

127. Tona F., Montisci R., Iop L. et al. Role of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction // *Rev Cardiovasc Med*. – 2021. – Vol. 22 (1). – P. 97–104. DOI: 10.31083/j.rcm.2021.01.277.

128. Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H. et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 360 (3). – P. 213–224. DOI: 10.1056/NEJMoa0807611.

129. Uusitalo V., Kamperidis V., de Graaf M.A. et al. Coronary computed tomography angiography derived risk score in predicting cardiac events // *J Cardiovasc Comput Tomogr*. – 2017. – Vol. 11 (4). – P. 274–280. DOI: 10.1016/j.jcct.2017.04.010.

130. Vaduganathan M., Mensah G.A., Turco J.V. et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health // *J Am Coll Cardiol*. – 2022. – Vol. 80 (25). – P. 2361–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.005.

131. Van Assen M., Varga-Szemes A., Schoepf U.J. et al. Automated plaque analysis for the prognostication of major adverse cardiac events // *Eur J Radiol*. – 2019. – Vol. 116. – P. 76–83. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.04.013.

132. Van den Berg M.J., van der Graaf Y., de Borst G.J. et al; SMART Study Group. Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Triglycerides, and Apolipoprotein B and Cardiovascular Risk in Patients With Manifest Arterial Disease // *Am J Cardiol.* – 2016. – Vol. 118 (6). – P. 804–810. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.06.048.

133. Van Deventer H.E., Miller W.G., Myers G.L. et al. Non-HDL cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population // *Clin Chem.* – 2011. – Vol. 57 (3). – P. 490–501. DOI: 10.1373/clinchem.2010.154773.

134. Vancheri F., Longo G., Vancheri S. et al. Coronary Microvascular Dysfunction // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9 (9). – P. 2880. DOI: 10.3390/jcm9092880.

135. Vegsundvåg J., Holte E., Wiseth R. et al. Coronary flow velocity reserve in the three main coronary arteries assessed with transthoracic Doppler: a comparative study with quantitative coronary angiography // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24 (7). – P. 758–767. DOI: 10.1016/j.echo.2011.03.010.

136. 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. DOI: 10.2967/jnumed.117.19104.

137. Westermann D., Lindner D., Kasner M. et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction // *Circ Heart Fail.* – 2011. – Vol. 4 (1). – P. 44–52. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.

138. Wielepp P., Baller D., Gleichmann U. et al. Beneficial effects of atorvastatin on myocardial regions with initially low vasodilatory capacity at various stages of coronary artery disease // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2005. – Vol. 32 (12). – P. 1371–1377. DOI: 10.1007/s00259-005-1828-6.

139. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (33). – P. 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

140. Yokoyama I., Ohtake T., Momomura S. et al. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94 (12). – P. 3232–3238. DOI: 10.1161/01.cir.94.12.3232.

141. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Boshchenko A.A. et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy // *J Nucl Cardiol*. – 2021. – Vol. 28 (1). – P. 249–259. DOI: 10.1007/s12350-019-01678-z.

142. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Maltseva A.N. et al. The diagnostic value of SPECT CZT quantitative myocardial blood flow in high-risk patients // *J Nucl Cardiol*. – 2022. – Vol. 29 (3). – P. 1051–1063. DOI: 10.1007/s12350-020-02395-8.

143. 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*. – 2022. – Vol. 29 (6). – P. 3137–3151. DOI: 10.1007/s12350-021-02620-y.

144. Zellweger M.J., Haaf P., Maraun M. et al; BARDOT Investigators. Predictors and prognostic impact of silent coronary artery disease in asymptomatic high-risk patients with diabetes mellitus // *Int J Cardiol*. – 2017. – Vol. 244. – P. 37–42. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.069.

145. Zheng J., Lu B. Current Progress of Studies of Coronary CT for Risk Prediction of Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) // *J Cardiovasc Imaging*. – 2021. – Vol. 29 (4). – P. 301–315. DOI: 10.4250/jcvi.2021.0016.

146. Zhou W., Bajaj N., Gupta A. et al. Coronary microvascular dysfunction, left ventricular remodeling, and clinical outcomes in aortic stenosis // *J Nucl Cardiol*. – 2021. – Vol. 28 (2). – P. 579–588. DOI: 10.1007/s12350-019-01706-y.

147. Zhou W., Brown J.M., Bajaj N.S. et al. Hypertensive coronary microvascular dysfunction: a subclinical marker of end organ damage and heart failure // *Eur Heart J*. – 2020. – Vol. 41 (25). – P. 2366–2375. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa191.

148. Ziadi M.C. Myocardial flow reserve (MFR) with positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT): clinical impact in diagnosis and prognosis // *Cardiovasc Diagn Ther*. – 2017. – Vol. 7 (2). – P. 206–218. DOI: 10.21037/cdt.2017.04.10.

149. Аншелес, А.А. Ядерная кардиология / А.А. Аншелес, В.Б. Сергиенко. – Москва : Издательство ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 2021. – 516 с.

150. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. –2020. – Т. 25. – № 11. – С. 201–250. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076.

151. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Шавман М.Г. и др. Информативность количественных показателей миокардиального кровотока и коронарного резерва по данным позитронно-эмиссионной томографии с ^{13}N -аммонием, совмещенной с компьютерной томографией, в оценке функциональной значимости стенозов коронарных артерий // Креативная кардиология. – 2019. – Т. 13. – № 1. – С. 17–27. DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-1-17-27.

152. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Шурупова И.В. и др. Количественная неинвазивная оценка миокардиального кровотока и коронарного резерва методом динамической Стресс-ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием в диагностике функциональной значимости стенозов коронарных артерий // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2017. – Т. 18. – № 5. – С. 489–500. DOI: 10.24022/1810-0694-2017-18-5-489-500.

153. Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С. Коронарный резерв в передней нисходящей и задней межжелудочковой коронарных артериях как дополнение к стандартной стресс-эхокардиографии с дипиридамолом // Кардиология. – 2016. – Т. 56. – № 4. – С. 54–63. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.54-63.

154. Галин П.Ю., Губанова Т.Г., Еров Н.К. Кардиальный синдром х как проявление некоронарогенной ишемии миокарда // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 634–641.

155. Голухова Е.З., Шавман М.Г., Шурупова И.В. и др. Характеристика миокардиального кровотока и коронарного резерва по данным ПЭТ/КТ у пациентов с ИБС с различной степенью стенозов коронарных артерий // REJR. – 2021. – Т. 11. – № 3. – С. 67–83. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-67-83.

156. Драпкина О.М., Джиева О.Н. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 66–72. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2454.

157. Завадовский К.В., Веснина Ж.В., Анашбаев Ж.Ж. и др. Современное состояние ядерной кардиологии в Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 12. – С. 105–114. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5134.

158. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 37–86. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

159. Леонова И.А., Захарова О.В., Болдуева С.А. Нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с микрососудистой стенокардией // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6. – № 8. – С. 427–432. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-427-432.

160. Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л. и др. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – Т. 97. – № 5. – С. 289–295. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5.

161. Мочула А.В., Мальцева А.Н., Завадовский К.В. Современные сцинтиграфические методы оценки миокардиального кровотока и резерва // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20. – № 1. – С. 178–189. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-1-178-189.

162. Мочула А.В., Мальцева А.Н., Шипулин В.В. и др. Оценка миокардиального кровотока и резерва – физиологические основы и клиническое значение перфузионной сцинтиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 2. – С. 74–80. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3649.

163. Нечесова Т.А, Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки // Медицинские новости. – 2008. № 11. – С. 7–13.

164. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11. – № 4. – С. 70–78. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-4-70-78.

165. Патент № 2601098 С1 Российская Федерация, МПК А61В 6/03. Способ количественной оценки начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии: №2015122258/14: заявл. 10.06.2015: опубл. 27.10.2016 / А.А. Аншелес, И.В. Сергиенко, В.Б. Сергиенко; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" Министерства здравоохранения России (ФГБУ "РКНПК" МЗ РФ).

166. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д. и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66. – № 1. – С. 47–55. DOI: 10.14341/probl12212.

167. Рагино Ю.И., Волков А.М., Чернявский А.М. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек – патофизиологическая и гистологическая характеристика // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 5. – № 103. – С. 88–95. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-5-88-95.

168. Рыжкова Д.В., Салахова А.Р. Технические основы и клиническое применение позитронной эмиссионной томографии для оценки перфузии миокарда как самостоятельной процедуры и в составе гибридных систем // Трансляционная медицина. – 2015. – Т. 2. – № 5. – С. 113–122.

169. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Сергиенко И.В. и др. Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний

атеросклеротического генеза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20 – № 2. – С. 27–34. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2734.

170. Сергиенко И.В., Курбанисмаилова П.М., Сергиенко В.Б. Особенности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной томографии у пациентов с различной вероятностью диагноза семейной гиперхолестеринемии // Кардиологический вестник. – 2017. – Т. 12. – № 4. – С. 52–57.

171. Сергиенко И.В., Мартиросян Л.А. Перфузия миокарда левого желудочка у больных с гиперхолестеринемией на фоне терапии статинами // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – Т. 2. – № 27. – С. 38–47.

172. Смелов, П.А. Здоровоохранение в России / П.А. Смелов, С.Ю. Никитина, Л.И. Агеева и др. – Москва : Стат.сб./Росстат, 2021. – 171 с.

173. Терновой С.К., Федотенков И.С., Гагарина Н.В. и др. Количественный анализ уровня кальциноза коронарных артерий: сравнение информативности мультиспиральной компьютерной томографии и электронно-лучевой томографии // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78. – № 12. – С. 15–18.

174. Усенко Е.В., Терешина О.В., Рябова Е.Н. и др. Микроваскулярная стенокардия: определение, клинические проявления, диагностика и лечение // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6. – № 2. – С. 48–54. DOI: 10.24411/2309-1908-2018-12006.

175. Федотенков И.С., Терновой С.К. Скрининг кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии // Медицинская визуализация. – 2017. – Т. 21. – № 4. – С. 19–32. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-19-32.

176. Шматова Е.Н., Гринштейн Ю.И. Микроваскулярная стенокардия: патогенез, клиника, диагностика и принципы терапии // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4. № 7. С. 425–430. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-425-430.