

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)

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии

Научные руководители:

доктор медицинских наук Завадовский Константин Валерьевич
доктор медицинских наук Гракова Елена Викторовна

Официальные оппоненты:

**Аншелес
Алексей
Аркадьевич** доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии, ведущий научный сотрудник

**Якушин
Сергей
Степанович** доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится «___» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.04, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук



Гракова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы работы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это заболевание миокарда, развивающееся в результате органического или функционального нарушения миокардиального кровотока (МК) в коронарных артериях (КА). По данным метаанализа Huang F.Y. (2016 г.) было установлено, что пациенты с необструктивным атеросклеротическим поражением КА имеют более высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС), по сравнению с пациентами с неизменными КА (Huang F.Y., 2016). Рабочая группа Европейского общества кардиологов предполагает, что у 2/3 пациентов данной группы прогрессирование ИБС и развитие НССС может быть обусловлено наличием микроваскулярной дисфункцией (МД) (Padro T., 2020).

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время радионуклидные методы исследования (позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда) являются хорошо зарекомендовавшими себя методами для идентификации ишемии миокарда левого желудочка (ЛЖ) (Knuuti J., 2020, Барбараш О.Л., 2020). Позитронная эмиссионная томография является одним из наиболее валидизированных, информативных и обоснованных, с точки зрения физиологии коронарного кровообращения, методов диагностики МД (Taqueti V.R., 2017, Knuuti J., 2020). В результате постпроцессинговой обработки удается определить количественные значения стресс-индуцированного МК (стресс-МК), МК в состоянии функционального покоя (покой-МК) и их отношения – резерва МК (РМК) (Taqueti V.R., 2017, Knuuti J., 2020, Dilsizian V., 2016, Рыжкова Д.В., 2015, Zavadovsky K.V., 2021, Голухова Е.З., 2021, Леонова И.А., 2022). В то же время, широкое использование ПЭТ ограничено высокой стоимостью исследования, организационной сложностью и низкой доступностью кардиологических ПЭТ (Driessen R.S., 2017).

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 CZT ОФЭКТ миокарда и определять МК и РМК (Мочула А.В., 2020, Мочула А.В., 2021, Zavadovsky K.V., 2021). За последнее десятилетие проводился ряд клинических исследований, посвященных изучению состояния МК и РМК, полученных методом динамической ОФЭКТ миокарда: было установлено, что пациенты с обструктивным атеросклеротическим поражением КА имеют более низкие значения стресс-МК и РМК (Ben-Haim S., 2013, De Souza A.C.D.A.N., 2019), получены данные о высокой ассоциации показателей МК и РМК с фракционным резервом кровотока (Han S., 2018, Bouallegue F.B., 2015, Мочула А.В., 2016, Zavadovsky K.V., 2019, Agostini D., 2018, Zavadovsky K.V., 2020) и результатами ПЭТ миокарда (Nkoulou R., 2016, Agostini D., 2018, Giubbini R., 2019, Wells R.G., 2017). При этом работ, посвященных отдельному исследованию МК и РМК методом динамической ОФЭКТ миокарда у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением, КА практически нет.

В работе Ferenczi P. (2021 г.), установили наличие корреляционной взаимосвязи показателей динамической CZT ОФЭКТ миокарда: покой-МК с общим холестерином, триглицеридами, наличием сахарного диабета, стресс-МК с наличием сахарного диабета, РМК с мужским полом и возрастом у пациентов с различной степенью стенозирования КА (Ferenczi P., 2021). В пилотном исследовании пациентов с семейной гиперхолестеринемией и без значимого стенозирования КА (n=12) определили, что начальный уровень РМК не был снижен в обеих группах пациентов, однако стресс-МК имел тенденцию к снижению, по данным динамической CZT ОФЭКТ миокарда (Sampietro T., 2022).

Ряд исследований показали, что коронарная МД может играть важную роль в

патологии хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) (Pfeffer M.A., 2019, Tona F., 2021). В одноцентровом исследовании Taqueti V.R. (2017 г.) 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%), при этом при сниженном РМК чаще наблюдалось развитие НССС, что было ассоциировано с ожирением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией и наличием ХСНсФВ (Taqueti V.R., 2017).

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

Гипотеза исследования

Сцинтиграфические показатели МК и РМК, определенные методом динамической CZT ОФЭКТ, позволяют идентифицировать нарушения микроциркуляции миокарда у пациентов с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения КА. У пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА нарушения микроциркуляции миокарда, определенные методом динамической CZT ОФЭКТ, ассоциированы с наличием и выраженностью факторов риска ССЗ, нарушением липидного профиля, свертывающей системы, особенностями медикаментозной терапии, качеством жизни, кальцинозом КА, структурой атеросклеротических бляшек и наличием ХСНсФВ.

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

Впервые показано, что у 40% пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА имеет место несоответствие картины перфузионной сцинтиграфии миокарда (ПСМ) и РМК, что можно интерпретировать как начальные этапы развития микроваскулярной дисфункции.

Получены новые данные о взаимосвязи МК и РМК, 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 КА.

Впервые установлено, что пациенты со сниженным РМК на фоне необструктивного атеросклеротического поражения КА характеризуются нарушением липидного обмена и свертывающей системы крови – повышением холестерина не-липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛВП) и снижением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ); при этом остальные факторы риска ССЗ, а также качество жизни и особенности фармакотерапии в группах пациентов с нормальным и сниженным РМК не различаются.

У пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА и ХСНсФВ получены новые данные, свидетельствующие о прогрессивном снижении РМК в зависимости от тяжести функционального класса ХСН.

Научно-практическая значимость

Полученные результаты дополняют и расширяют существующие представления о состоянии миокардиальной перфузии, МК и РМК у пациентов с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения КА на основании использования радионуклидных методов диагностики. В данной когорте пациентов наличие нарушений микроциркуляции ассоциируется со снижением РМК <2,0 по данным динамической CZT ОФЭКТ.

Установлено, что у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА независимыми предикторами микроваскулярной дисфункции являются 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; $p=0,03$).

Количественный анализ МК и РМК, на основании данных динамической CZT ОФЭКТ, в сочетании с данными о наличии и распространенности коронарного атеросклероза, позволяет повысить возможность выявления микроваскулярной дисфункции методами неинвазивной кардиовизуализации.

Пациенты с ХСНсФВ, с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения КА характеризуются сниженными значениями РМК (1,98 (1,41; 2,59)) и повышением МК в покое (0,66 (0,49; 0,85) мл/мин/г).

Наличие снижения РМК и повышение показателей МК в покое и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови позволяет фенотипировать пациентов ХСНсФВ и обосновать необходимость оптимизации медикаментозной терапии с целью улучшения качества жизни и ее продолжительности.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в использовании метода динамической CZT ОФЭКТ миокарда, для оценки возможных рисков и прогноза у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА.

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 мультиспиральную компьютерную томографию сердца – коронарную ангиографию (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 ПСМ, показатели МК и РМК (определенные методом динамической ОФЭКТ миокарда), количественные КТ-признаки атеросклеротического поражения коронарных артерий, факторы риска ССЗ, 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-теллуровыми 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.

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 МК и РМК, МСКТ-КГ), 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

Основные положения, результаты и выводы диссертационной работы представлены на 21 конференциях: 8 международного и 13 российского уровня в области лучевой диагностики и кардиологии.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 51 научные работы, из них 15 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, их них 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 21 рисунок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении отражена актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы. В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы. Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. Третья глава посвящена описанию и обсуждению полученных результатов.

Материалы и методы 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 в период 2020-2022 гг. 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. Критерии включения: наличие жалоб на типичную или атипичную стенокардии и/или ее эквивалент – одышку при физической нагрузке; необструктивное атеросклеротическое поражение КА (<50%), выявленное по данным МСКТ-КГ. Критерии исключения: обструктивное атеросклеротическое поражение КА (≥50%); фракция выброса ЛЖ <50%; КТ-признаки гипертрофии или дилатации ЛЖ; наличие объективных признаков перенесенного ранее инфаркта миокарда (локальный гипокинез в покое / наличие стабильного дефекта перфузии по данным ПСМ / характерные изменения на электрокардиограмме в покое / выписка из стационара со сведениями, подтверждающими перенесенный инфаркт миокарда); состояние после

реваскуляризации миокарда; неконтролируемая или резистентная артериальная гипертензия; сахарный диабет первого или 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; наличие противопоказаний к введению натрия аденозинтрифосфата: тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление <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 – протокол №204 от 18 ноября 2020 г. Все пациенты дали письменное информированное согласие для участия в исследовании. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

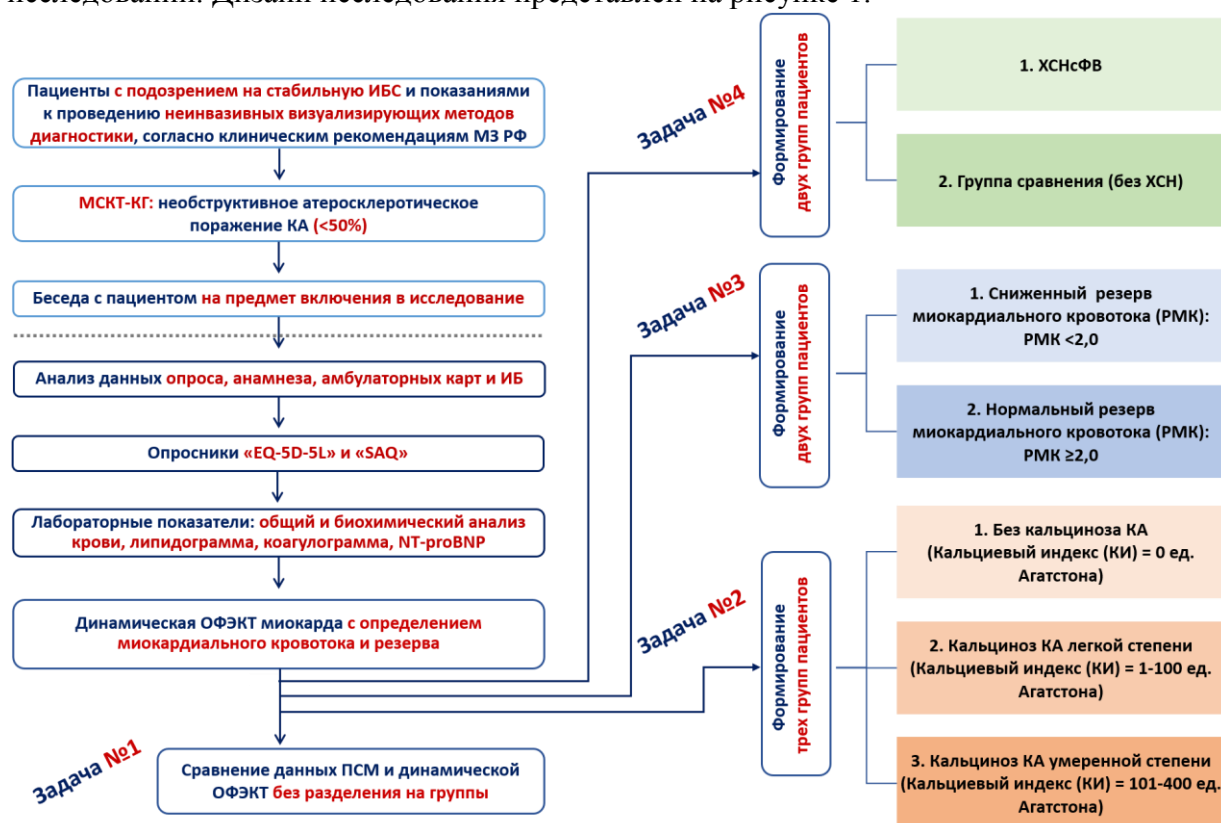


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Основные методы исследования

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,

фармакологический анализ, опросники, оценивающие качество жизни и состояние здоровья (русскоязычная версия 5L опросника для оценки качества жизни EQ-5D European Quality of Life Questionnaire) и Seattle Angina Questionnaire (опросник качества жизни при стенокардии), общий осмотр, определение лабораторных показателей крови – общий и биохимический анализ крови, липидограмма (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеины низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеины высокой плотности (ХС ЛВП), индекс атерогенности (ИА), ХС ЛНП/ХС ЛВП, холестерин не-липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛВП)), коагулограмма, эхокардиография, МСКТ-КГ и динамическая ОФЭКТ миокарда.

Мультиспиральная компьютерная томография сердца – коронарная ангиография (МСКТ-КГ) была выполнена на гибридном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), оснащенном КТ-частью с 64 рядами детекторов. Для контрастирования КА проводили внутривенную инфузию рентгеноконтрастного средства Ультравист 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). В дополнение к основным характеристикам МСКТ-КГ (кальциевый индекс, степень стенозирования) был проведен количественный анализ структурного состава атеросклеротических бляшек с помощью программы PlaQID of CardIQ Xpress 2.0 Package (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA).

Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда была выполнена на гибридном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), оснащенном КТ-частью с 64 рядами детекторов и ОФЭКТ-частью с высокочувствительными полупроводниковыми CZT-детекторами. Исследование включало в себя два этапа – 1. Динамическая запись первого прохождения болюса радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрила (^{99m}Tc -МИБИ, «Технетрил», ООО «Диамед», Россия) по камерам сердца для определения глобальных и регионарных значений МК при нагрузке (стресс-МК) и в покое (покой-МК), резерва МК (РМК) и Δ МК; 2. Перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ) – через 60 минут для оценки стандартных индексов нарушения перфузии (Summed Stress Score (SSS), Summed Rest Score (SRS), Summed Difference Score (SDS)) и функции ЛЖ. Общая эффективная лучевая нагрузка исследования составила 4,4 до 7,5 мЗв. Для проведения фармакологического стресс-теста использовали инфузию аденозинтрифосфата («Эллара», Россия) в дозировке 160 мкг/кг/мин в течение 4 минут (Henzlova M.J., 2016).

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

выборки, 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий

Клиническая характеристика, данные лабораторных и инструментальных методов исследований пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика, данные лабораторных и инструментальных методов исследований пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий

Показатели	Все пациенты, n=83
Возраст, годы	58,2±9,5
Мужской пол, n (%)	53 (64%)
Боль в грудной клетке, n (%):	57 (69%)
Типичная стенокардия	22 (27%)
Атипичная стенокардия	26 (31%)
Неангинозная боль	9 (11%)
Одышка при ФН, n (%)	56 (67%)
Боль в грудной клетке и одышка при ФН, n (%)	36 (43%)
ПТВ ИБС	
<5%	4 (5%)
5-15%	32 (38,5%)
>15%	47 (56,5%)
Значение ПТВ ИБС, %	17,0 (11,5; 29,5)
Общее количество ФР, n	3,0 (2,0; 4,0)
Количество ФР ССЗ, n (%):	
1	13 (15,5%)
2	14 (17%)
3	33 (40%)
≥4	23 (27,5%)
Ишемическая болезнь сердца, n	30 (36%)
Артериальная гипертензия, n (%)	72 (87%)
Дислипидемия (на момент исследования), n (%)	45 (54%)
Гиперхолестеринемия (на момент исследования), n (%)	36 (43%)
Курение, n (%)	21 (25%)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	52 (63%)

Продолжение таблицы 1

Ожирение (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²), n (%)	36 (43%)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	8 (10%)
Сахарный диабет второго типа, n (%)	10 (12%)
Лабораторные показатели	
ОХС, ммоль/л	4,70 (4,10; 5,73)
ТГ, ммоль/л	1,52 (1,09; 2,14)
ХС ЛНП, ммоль/л	2,60 (1,90; 3,33)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,30 (1,10; 1,52)
ХС ЛНП/ХС ЛВП	2,14 (1,50; 2,94)
ИА	2,62 (1,92; 3,55)
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,59 (2,69; 4,37)
Глюкоза, ммоль/л	5,82 (5,45; 6,17)
Креатинин, мкмоль/л	84,0 (75,0; 98,0)
АСТ, ед/л	19,0 (15,5; 23,5)
АЛТ, ед/л	19,7 (15,0; 27,8)
КФК, ед/л	96,0 (72,0; 136,0)
СРБ, мг/л	2,8 (1,3; 3,5)
NT-proBNP, пг/мл	170,0 (58,2; 570,0)
Эритроциты, 10E12/л	4,89 (4,67; 5,22)
Лейкоциты, 10E9/л	6,19 (5,40; 7,10)
Тромбоциты, 10E9/л	240,0 (194,0; 280,0)
Гемоглобин, г/л	144,0 (136,0; 153,0)
Гематокрит, %	44,0 (41,3; 46,6)
СОЭ, мм/ч	7,0 (4,0; 13,0)
МНО, отн. ед	0,97 (0,93; 1,02)
АЧТВ, сек	27,5 (26,1; 30,4)
Фибриноген, г/л	2,92 (2,63; 3,31)
Инструментальные показатели	
ФВ ЛЖ (по данным ЭХОКГ), %	65,0 (64,0; 67,0)
Максимальный стеноз КА (по данным МСКТ-КГ), %	40,0 (25,0; 45,0)
Кальциевый индекс (по данным МСКТ-КГ), ед. Агатстона	4,0 (0,0; 62,0)
SSS (по данным ПСМ), баллы	2,0 (0,0; 3,0)
SRS (по данным ПСМ), баллы	0,0 (0,0; 0,0)
SDS (по данным ПСМ), баллы	2,0 (0,0; 3,0)
Стресс-МК (по данным динамической ОФЭКТ), мл/мин/г	1,40 (1,04; 1,74)
Покой-МК (по данным динамической ОФЭКТ), мл/мин/г	0,62 (0,46; 0,86)
РМК (по данным динамической ОФЭКТ)	2,28 (1,44; 2,83)
ΔМК (по данным динамической ОФЭКТ), мл/мин/г	0,70 (0,32; 1,10)
Медикаментозная терапия (на момент включения в исследование)	
Бета-адреноблокаторы, n (%)	34 (41%)
иАПФ, n (%)	27 (33%)
БРА II, n (%)	12 (14%)
Диуретики, n (%)	11 (13%)
Антагонисты кальциевых каналов, n (%)	18 (22%)
Антиангинальные препараты, n (%)	14 (17%)
Антиагреганты, n (%)	30 (36%)
Липидснижающая терапия, n (%)	53 (64%)
Доля больных, достигших целевого значения ХС ЛНП <1,4 ммоль/л на фоне терапии статинами, n (%)	5 (6%)

В день проведения динамической ОФЭКТ миокарда пациенты отвечали на вопросы опросников «EQ-5D-5L» и «SAQ», оценивающие качество жизни и состояние здоровья. 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 отношению к болезни – 66,7 (57,8; 75,6) и 50,0 (41,7; 75,0), соответственно.

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

Графики распределения значений сцинтиграфических показателей ПСМ и динамической ОФЭКТ представлены на рисунках 2-3.

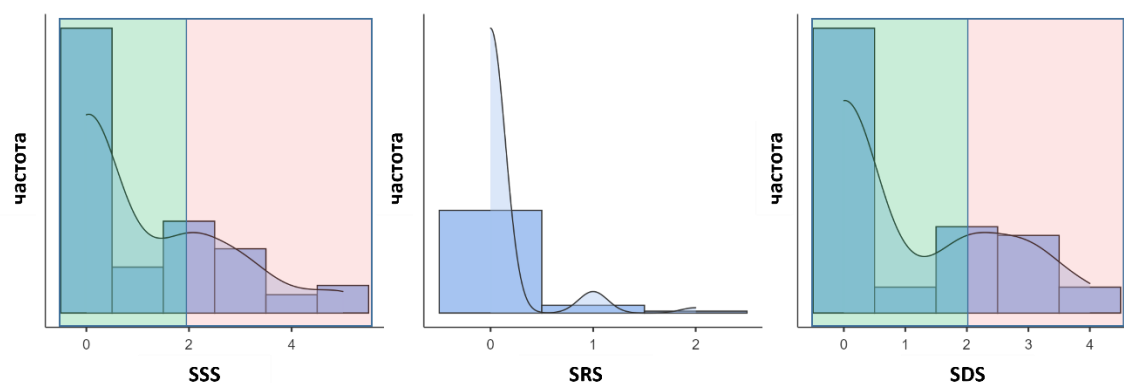


Рисунок 2 – Графики распределения значений полуколичественных сцинтиграфических показателей ПСМ

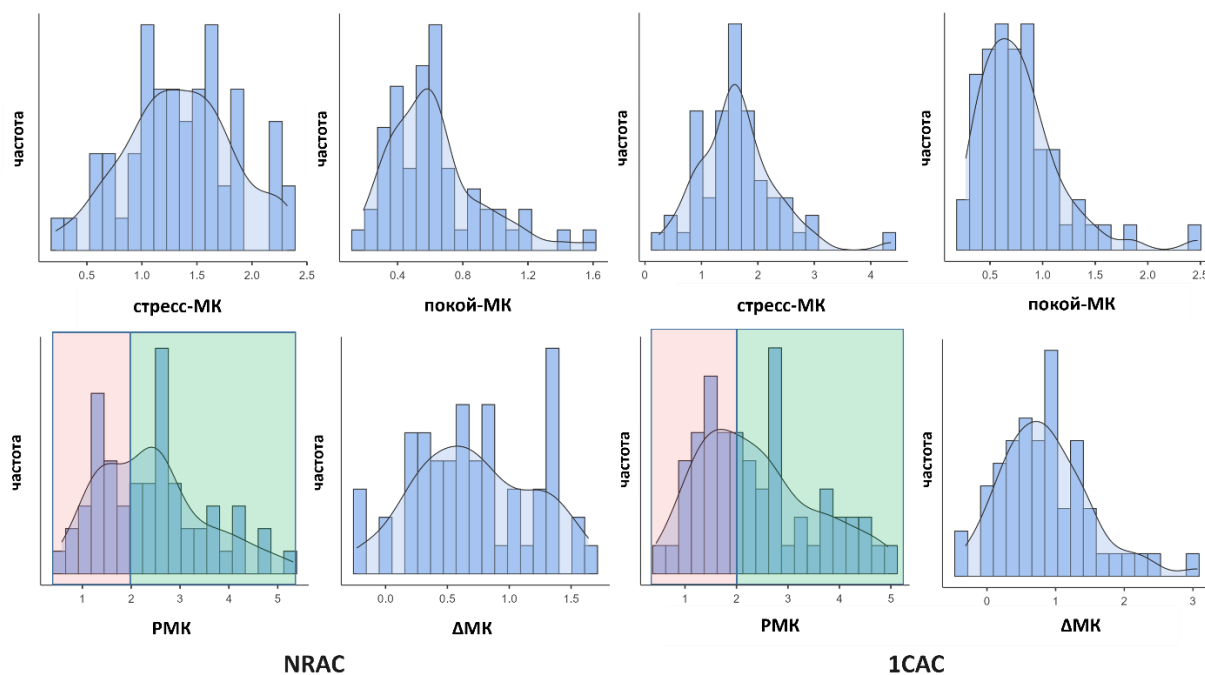


Рисунок 3 – Графики распределения значений количественных сцинтиграфических показателей динамической ОФЭКТ (NRAC и 1CAC)

Среди пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА у 26% человек было установлено нарушение миокардиальной перфузии (SSS и SDS $\geq 2,0$) и снижение PMK $< 2,0$, рассчитанного по двум моделям обработки данных динамической

ОФЭКТ: Net Retention с коррекцией аттенюации (NRAC) в 38% случаев и однокомпартментной (односоставной) модели с коррекцией аттенюации (1CAC) в 41%. Однако у 40% пациентов отмечалось несоответствие картины ПСМ и показателя РМК, в большинстве случаев за счет отсутствия видимого дефекта миокардильной перфузии и сниженного РМК (35% человек), что можно интерпретировать как начальные этапы развития микроваскулярной дисфункции и ИБС.

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

В зависимости от тяжести кальциноза КА (значения кальциевого индекса (КИ)) 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).

По результатам исследования наблюдалось статистически значимое снижение показателей динамической ОФЭКТ от первой группы к третьей: стресс-МК 1,52 (1,31; 1,66), 1,33 (1,02; 1,63) и 0,91 (0,64; 1,4) мл/мин/г, РМК 2,84 (2,18; 3,9), 2,54 (2,18; 3,08) и 1,6 (1,48; 2,07), ΔМК 0,83 (0,73; 1,26), 0,78 (0,49; 1,3) и 0,55 (0,21; 0,85) мл/мин/г, соответственно. При корреляционном анализе глобальных показателей были выявлены значимые взаимосвязи между КИ и скintiграфическими показателями: стресс-МК ($\rho=-0,46$, $p=0,003$), РМК ($\rho=-0,48$, $p=0,001$), ΔМК ($\rho=-0,48$, $p=0,0008$), 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 4)

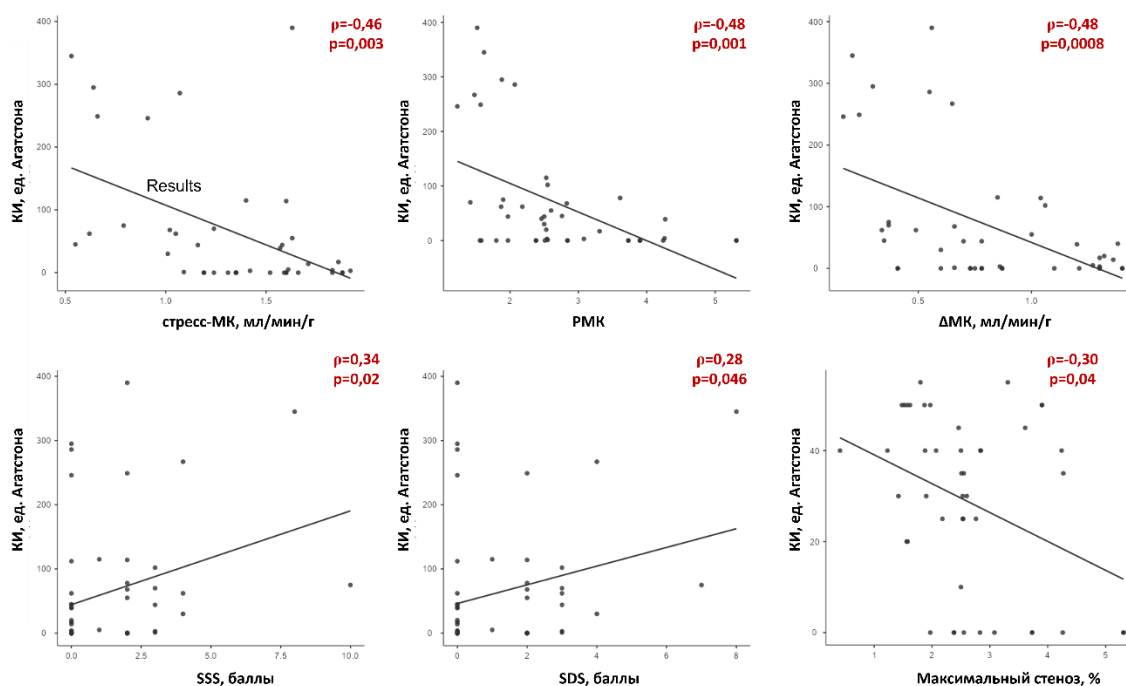


Рисунок 4 – Ассоциация глобальных показателей динамической ОФЭКТ миокарда и МСКТ-КТ

Показатели МК при нагрузке и в покое имели статистически значимые обратные отрицательные взаимосвязи с общим объемом атеросклеротической бляшки (АБ) и всеми структурными компонентами АБ: стресс-МК 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 % ($\rho=-0,34$, $p=0,02$), покой-МК 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 % ($\rho=-0,31$, $p=0,03$) (рисунок 5).

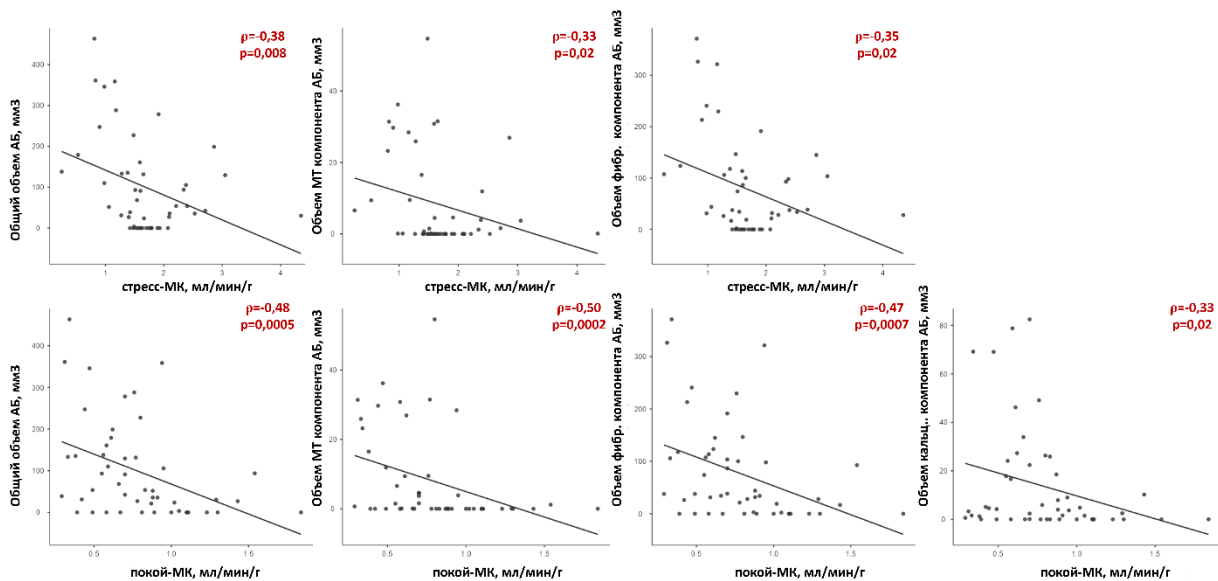


Рисунок 5 – Ассоциация показателей динамической ОФЭКТ миокарда и количественной МСКТ-КГ

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

В зависимости от значения РМК, по данным динамической ОФЭКТ миокарда, пациенты были разделены на две группы: 1. Со сниженным РМК <2,0 (сРМК); 2. С нормальным РМК ≥2,0 (нРМК). По результатам исследования у пациентов со сниженным 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 РМК, а также снижение показателя АЧТВ – 26,5 (25,5; 28,2) и 28,55 (26,75; 33,6), соответственно.

При корреляционном анализе были выявлены значимые ассоциации между показателями динамической ОФЭКТ миокарда и клинико-лабораторного профиля: стресс-МК с ОХС (ρ=-0,24, p=0,03), РМК с ОХС (ρ=-0,22, p=0,045) и ХС ЛНП (ρ=-0,22, p=0,049), ΔМК с ОХС (ρ=-0,24, p=0,03), в свою очередь покой-МК имел взаимосвязь с МНО (ρ=-0,34, p=0,03) и фибриногеном (ρ=0,27, p=0,047) (рисунок 6).

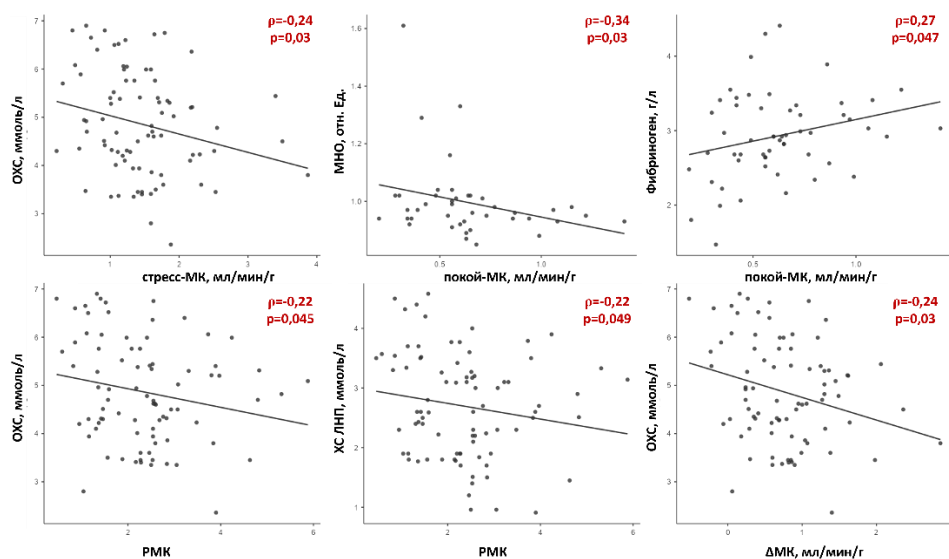


Рисунок 6 – Ассоциация показателей динамической ОФЭКТ миокарда и клинико-лабораторного профиля пациентов

Однофакторный логистический регрессионный анализ показал, что ОХС (ОШ 1,77; ДИ 1,13-2,77; $p=0,01$), 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 $<2,0$ (рисунок 7).

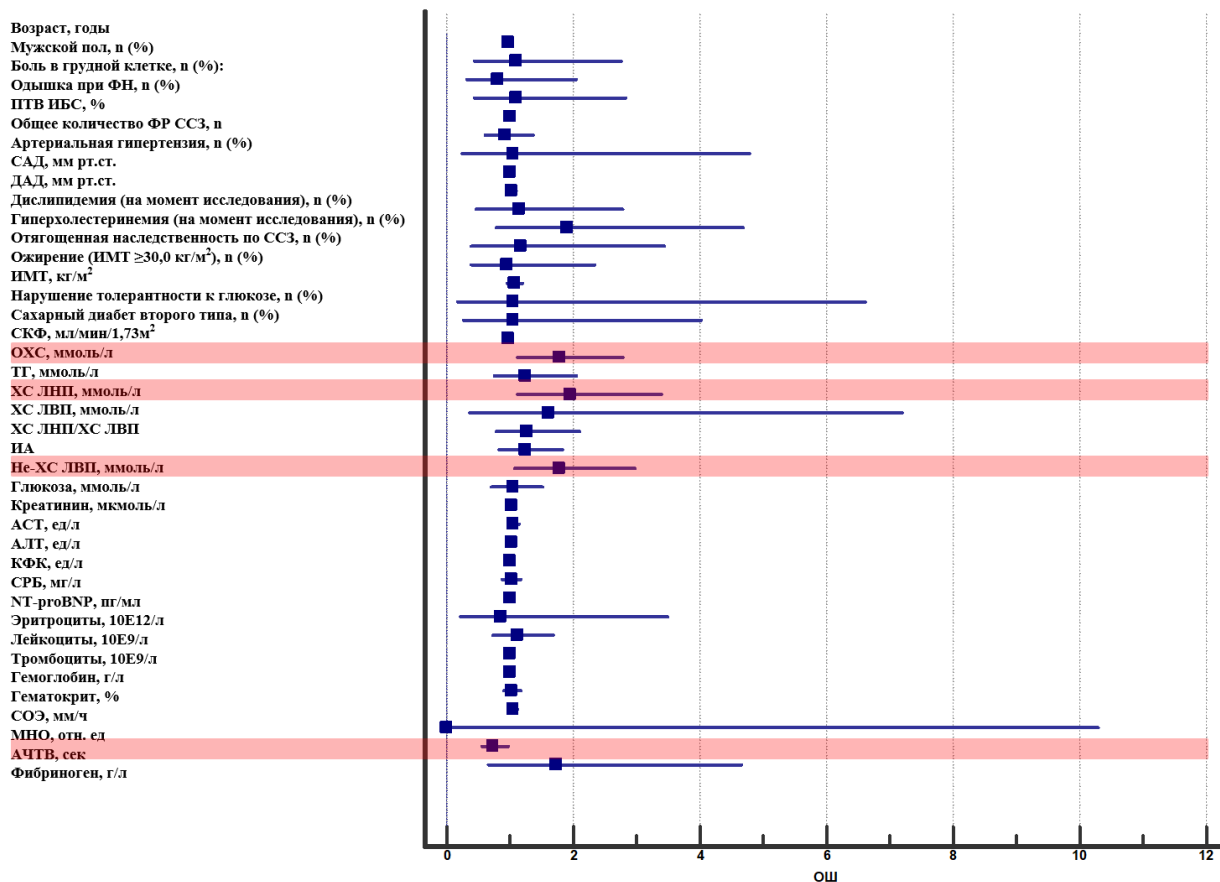


Рисунок 7 – График Forest Plot по однофакторному логистическому регрессионному анализу

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 $<2,0$ (рисунок 8).

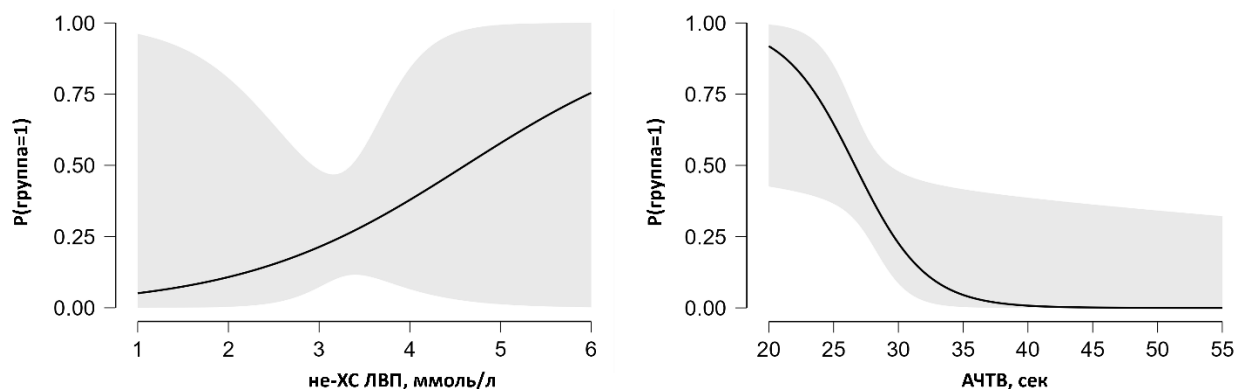


Рисунок 8 – Логистические регрессионные кривые, отражающие вероятность снижения резерва миокардиального кровотока в зависимости от ХС не-ЛВП и АЧТВ

Фармакологический анамнез, результаты опросников «EQ-5D-5L» и «SAQ», расширенная липидограмма не продемонстрировали значимых ассоциаций со скинтиграфическими данными.

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

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 \geq 125 пг/мл, наличие диастолической дисфункции); 2. Группа сравнения (NT-proBNP <125 пг/мл, без изменений параметров диастолы). 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 с покой-МК ($\rho=0,36$, $p=0,01$) (рисунок 9).

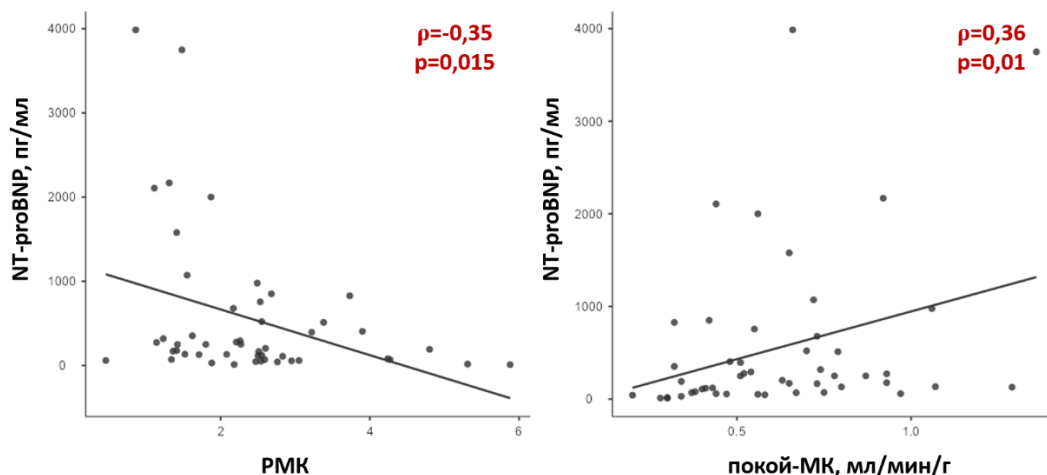


Рисунок 9 – Ассоциация показателей динамической ОФЭКТ миокарда и NT-proBNP

При сравнении РМК у пациентов в зависимости от ФК ХСН по NYHA установлено статистически значимое прогрессирующее снижение показателя РМК от первого класса к третьему, а также увеличение показателя NT-proBNP: РМК 2,79 (2,52; 2,93), 1,8 (1,55; 2,08) и 1,31 (1,23; 1,49), NT-proBNP 184 (129,4; 457,8), 459 (187,6; 881,1) и 1137 (442,4; 1508,65) пг/мл, соответственно (рисунок 10).

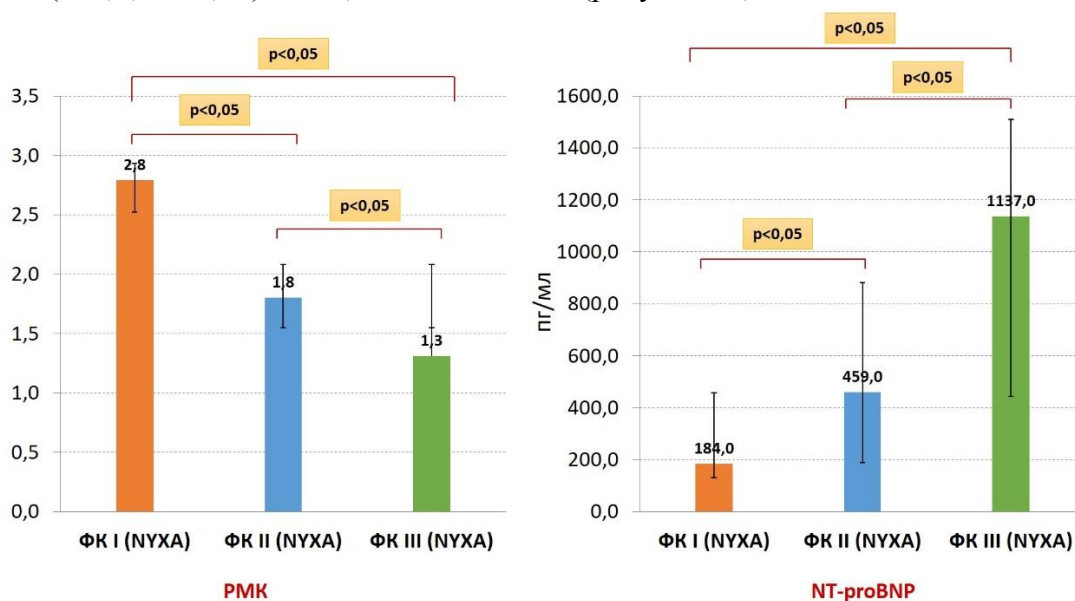


Рисунок 10 – Сравнение резерва миокардиального кровотока и NT-proBNP в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности

Среди пациентов с ХСНсФВ в 50% случаев встречалось снижение РМК менее 2,0. 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 покоя-МК 0,74 (0,61; 0,96) и 0,54 (0,43; 0,73) мл/мин/г.

Основываясь на опубликованном алгоритме Европейского общества кардиологов (2019 г.), отражающий подход диагностики стабильной ИБС (Knuuti J., 2020), 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 NT-proBNP (рисунок 11).



Рисунок 11 – Алгоритм обследования пациентов с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий (стенозы <50%), по данным МСКТ сердца – коронарной ангиографии

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 КА в сочетании с факторами риска ССЗ и ХСНсФВ.

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 КА для уточнения причины возникновения симптомов ИБС, даже при нормальных результатах ПСМ, рекомендуется выполнение динамической ОФЭКТ миокарда для идентификации микроваскулярной дисфункции. Значение РМК $<2,0$ указывает на риск наличия у пациента микроваскулярной дисфункции, ассоциированной с сочетанным влиянием необструктивного атеросклеротического поражения КА и факторов риска ССЗ.

2. Выявление сниженного РМК ($<2,0$) в сочетании с наличием повышенного уровня ХС не-ЛВП, коронарного кальциноза, сниженными значениями АЧТВ и наличием ХСНсФВ позволяет селективировать пациентов, которым рекомендованы коррекция лечения или назначение оптимальной медикаментозной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Мальцева А.Н., Копьева К.В., Мочула А.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Взаимоотношение между морфологическими характеристиками коронарного атеросклероза и нарушением миокардиальной перфузии: результаты анализа мультиспиральной компьютерно-томографической коронарографии и перфузионной сцинтиграфии миокарда // REJR. – 2019. – Т. 9, №2. – С. 74-89. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-2-74-89.

2. Мочула А.В., **Мальцева А.Н.**, Шипулин В.В., Завадовский К.В. Оценка миокардиального кровотока и резерва – физиологические основы и клиническое значение перфузионной сцинтиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, №2. – С. 36-49. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3649.
3. Zavadovsky K.V., **Maltseva A.N.**, Grakova E.V., Kopeva K.V., Gulya M.O., Saushkin V.V., Mochula A.V., Liga R., Gimelli A. Relationships between myocardial perfusion abnormalities and integrated indices of atherosclerotic burden: clinical impact of combined anatomic-functional evaluation // Russian Open Medical Journal. – 2020. – Т. 9, №1. – С. e0105. DOI: 10.15275/rusomj.2020.0105.
4. 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.
5. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., **Maltseva A.N.**, Shipulin V.V., Sazonova S.I., Gulya M.O., Liga R., Gimelli A. The current status of CZT SPECT myocardial blood flow and reserve assessment: Tips and tricks // J Nucl Cardiol. – 2022. – Т. 29, №6. – С. 3137-3151. DOI: 10.1007/s12350-021-02620-y.
6. **Мальцева А.Н.**, Мочула А.В., Копьева К.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Радионуклидные методы исследования в диагностике микроваскулярной дисфункции при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, №12. – С. 181-188. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4746.
7. Мочула А.В., Копьева К.В., **Мальцева А.Н.**, Гракова Е.В., Гуля М.О., Гусакова А.М., Завадовский К.В. Резерв коронарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, №2. – С. 44-52. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4743.
8. Гуля М.О., Мочула А.В., **Мальцева А.Н.**, Завадовский К.В. Совмещенная перфузионная сцинтиграфия миокарда и компьютерная томография: диагностическая и прогностическая значимость при ишемической болезни сердца // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, №6. – С. 108-117. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4925.
9. Mochula A.V., Kopeva K.V., **Maltseva A.N.**, Grakova E.V., Gulya M., Smorgon A.V., Gusakova A., Zavadovsky K.V. The myocardial flow reserve in patients with heart failure with preserved ejection fraction // Heart Vessels. – 2023. – Т. 38, №3. – С. 348-360. DOI: 10.1007/s00380-022-02161-5.
10. Гракова Е.В., Копьева К.В., Гусакова А.М., Сморгон А.В., **Мальцева А.Н.**, Мочула А.В., Завадовский К.В. Роль гуморальных маркеров в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, №10. – С. 57-63. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5162.
11. Копьева К.В., **Мальцева А.Н.**, Мочула А.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Роль микроваскулярной дисфункции в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса // Казанский мед. ж. – 2022. – Т. 103, №6. – С. 918-927. DOI: 10.17816/KMJ109034.
12. Копьева К.В., Мочула А.В., **Мальцева А.Н.**, Гракова Е.В., Шипулин В.В., Гусакова А.М., Завадовский К.В. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: роль микроваскулярной дисфункции // Бюллетень сибирской медицины – 2022. – Т. 21, №4. – С. 88-97. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-4-88-97.
13. **Мальцева А.Н.**, Копьева К.В., Мочула А.В., Гуля М.О., Дымбрылова О.Н., Гракова Е.В., Бощенко А.А., Завадовский К.В. Ассоциация нарушений миокардиального кровотока и резерва с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с

необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, №2. – С. 50-59. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5158

14. **Мальцева А.Н.**, Копьева К.В., Мочула А.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В., Попов С.В. Ассоциация кальциевого индекса и миокардиального кровотока при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий // Вестник РАМН. – 2023. – Т. 78, №2. – С. 85-95. DOI: 10.15690/vramn3513.

15. Копьева К.В., **Мальцева А.Н.**, Мочула А.В., Гракова Е.В., Сморгон А.В., Гусакова А.М., Завадовский К.В. Значимость маркеров воспаления у пациентов с коронарной микроваскулярной дисфункцией на фоне необструктивного поражения коронарных артерий // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, №6. – С. 50-58. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5399.

Тезисы в сборниках и материалах конференций

1. **Мальцева А.Н.**, Копьева К.В. Особенности поражения коронарного русла у пациентов с наличием ишемии миокарда // Научно-практический рецензируемый журнал Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – Т. 1(s). – С. 77-78. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-S-1-75-84.

2. **Мальцева А.Н.** Взаимоотношения между особенностями поражения коронарного русла и миокардиальной перфузией у пациентов с ишемической болезнью сердца. // XIX Всероссийский научно-практический семинар молодых ученых: Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии. Сборник тезисов. – 2019. – С.55-58.

3. Zavadovskiy K., **Maltseva A.**, Kopeva K., Mochula A., Grakova E. Relationships between the results of computed tomography coronary angiography and myocardial perfusion abnormalities on SPECT // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2019. – Т. 46, №1. – С. S462. DOI: 10.1007/s00259-019-04486-2.

4. **Maltseva A.N.**, Kopeva K.V., Mochula A.V., Grakova E.V., Zavadovsky K.V. Relationships between coronary atherosclerotic morphology of computed tomography coronary angiography and myocardial perfusion abnormalities // European Congress of Radiology. Book of abstract. – 2020. – С. 611.

5. **Мальцева А.Н.**, Мочула А.В., Завадовский К.В. Взаимосвязь между биохимическими маркерами дислипидемии и сцинтиграфическими показателями микроваскулярной дисфункции у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий // VIII Международный образовательный форум «Российские дни сердца». Сборник тезисов. – 2021. – С. 90.

6. **Мальцева А.Н.** Качество жизни и состояние миокардиального кровотока у пациентов с дислипидемией и необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26(S7). – С. 10. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-7S.

7. **Maltseva A.**, Kopeva K., Mochula A., Belyaeva S., Grakova E., Zavadovsky K. The evaluation of myocardial perfusion of dynamic SPECT CZT in patients with non-obstructive coronary artery disease: comparison with blood lipid levels // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2021. – Т. 48, №1. – С. S558-S559. DOI: 10.1007/s00259-021-05547-1.

8. Mochula A., Kopeva K., **Maltseva A.**, Zavadovsky K., Grakova E. Coronary flow reserve in patients with preserved left ventricle ejection fraction and non-obstructive coronary artery disease // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2021. – Т. 48, №1. – С. S390. DOI: 10.1007/s00259-021-05547-1.

9. Копьева К.В., Мочула А.В., **Мальцева А.Н.**, Гуля М.О., Гусакова А.М., Завадовский К.В., Гракова Е.В. Резерв коронарного кровотока при необструктивном поражением коронарных артерий и сохраненной фракции выброса левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью и без нее // Кардиология. – 2022. –

Т. 62, №2. – С. 56. DOI: 10.18087/cardio.2022.2.n2023.

10. **Мальцева А.Н.**, Копьева К.В., Мочула А.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Возможности метода динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда у пациентов с дислипидемией и необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий // IX Международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология». Сборник тезисов. – 2022. – С. 34-35.

11. **Мальцева А.Н.** Взаимосвязь миокардиального кровотока и резерва с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий // Третий Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». Сборник тезисов. – 2022. – С. 172.

12. **Мальцева А.Н.** Взаимосвязь количественных показателей динамической ОФЭКТ миокарда с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27(S7). – С. 24. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-7S.

13. **Мальцева А.Н.**, Копьева К.В., Мочула А.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Использование динамической ОФЭКТ миокарда для определения миокардиального кровотока и резерва у пациентов с дислипидемией и необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий // Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – Т. S(13). – С. 144-145. DOI: 10.22328/2079-5343-2022-13-S-142-154.

14. Мочула А.В., **Мальцева А.Н.**, Копьева К.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Оценка миокардиального кровотока и коронарного резерва у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка // Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – Т. S(13). – С. 146-147. DOI: 10.22328/2079-5343-2022-13-S-142-154.

15. **Мальцева А.Н.**, Мочула А.В., Копьева К.В. Сцинтиграфическая оценка миокардиальной перфузии, кровотока и резерва у пациентов с дислипидемией // XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022». Сборник тезисов. – 2022. – С. 54.

16. **Мальцева А.Н.**, Копьева К.В., Мочула А.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Возможности динамической ОФЭКТ миокарда в выявлении микроваскулярной дисфункции при дислипидемии и необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий // Съезд врачей рентгенологов, радиологов, врачей ультразвуковой диагностики и врачей по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению Сибирского Федерального округа. Сборник тезисов. – 2022. – С. 21.

17. Гракова Е.В., Копьева К.В., **Мальцева А.Н.**, Мочула А.В., Завадовский К.В. Роль микроваскулярной дисфункции в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология 2022: Новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет». Сборник тезисов. – 2022. – С. 594.

18. Копьева К.В., Мочула А.В., **Мальцева А.Н.**, Гракова Е.В., Гуля М.О., Гусакова А.М., Завадовский К.В. Резерв коронарного кровотока и кардиобиомаркеры у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и необструктивным поражением коронарных артерий // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология 2022: Новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет». Сборник тезисов. – 2022. – С. 588.

19. **Maltseva A.N.**, Kopeva K.V., Mochula A.V., Grakova E.V., Zavadovsky K.V. The relationships of myocardial blood flow and reserve with lipid levels in patients with non-obstructive coronary artery disease: dynamic single photon emission computed tomography study // Atherosclerosis. – 2022. – Т. 355. – С. 34. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.330.

20. **Maltseva A.**, Kopeva K., Mochula A., Dymbrylova O., Grakova E., Zavadovsky K. The feasibility of dynamic SPECT CZT measurement of myocardial blood flow and reserve in

patients with dyslipidemia and non-obstructive coronary artery disease // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2022. – Т. 49, №1. – С. S334-S335. DOI: 10.1007/s00259-022-05924-4.

21. Kopeva K., Mochula A., **Maltseva A.**, Grakova E., Shipulin V., Zavadovsky K. The role of microvascular dysfunction in heart failure with preserved left ventricle ejection fraction // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2022. – Т. 49, №1. – С. S337. DOI: 10.1007/s00259-022-05924-4.

22. Копьева К.В., Гракова Е.В., **Мальцева А.Н.**, Мочула А.В., Завадовский К.В. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: роль микроваскулярной дисфункции // *Терапия*. – 2022. – Т. 8(7S). – С. 45-46. DOI: 10.18565/therapy.2022.7suppl.45-46.

23. **Maltseva A.**, Mochula A., Gulya M., Kopeva K., Grakova E., Zavadovsky K.W. The relationships between coronary calcium content and myocardial blood flow in patients with non-obstructive coronary artery disease // *European Congress of Radiology. EPOS online viewing platform*. – 2023. DOI: 10.26044/ecr2023/C-12735.

24. Kopeva K., **Maltseva A.**, Mochula A., Shipulin V.V., Gusakova A., Grakova E., Zavadovsky K.W. Dynamic CZT-SPECT in heart failure with preserved ejection fraction // *European Congress of Radiology. EPOS online viewing platform*. – 2023. DOI: 10.26044/ecr2023/C-22201.

25. **Мальцева А.Н.** Взаимосвязь миокардиального кровотока и коронарного кальция на фоне необструктивного поражения венечных артерий // Четвертый Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». Сборник тезисов. – 2023. – С. 244-248.

26. **Мальцева А.Н.**, Копьева К.В., Мочула А.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Оценка миокардиального кровотока и резерва методом динамической ОФЭКТ миокарда в зависимости от степени кальциноза коронарных артерий // *Лучевая диагностика и терапия*. – 2023. – Т. S(14). – С. 159-160. DOI: 10.22328/2079-5343-2023-14-S-157-170.

27. Гракова Е.В., Копьева К.В., **Мальцева А.Н.**, Мочула А.В., Гусакова А.М., Сморгон А.В., Завадовский К.В. Дисбаланс гуморальных маркеров в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка // *Кардиология*. – Т. 63, №4. – С. 44-45. DOI: 10.18087/cardio.2023.4.n2455.

28. **Мальцева А.Н.** Взаимосвязь данных МСКТ-коронарографии и динамической ОФЭКТ миокарда у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий // *Российский кардиологический журнал* – 2023. – Т. 28(S7). – С. 16. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-7S.

29. Zavadovsky K., **Maltseva A.**, Kopeva K., Mochula A., Trubacheva O., Grakova E. The relationships between apolipoproteins and myocardial blood flow in patients with non-obstructive coronary artery disease // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2023. – Т. 50, №1. – С. S603. DOI: 10.1007/s00259-023-06333-x.

30. Zavadovsky K., **Maltseva A.**, Dorzhieva R., Mochula A., Kopeva K., Grakova E. The relationships between quantitative CCTA and dynamic CZT SPECT in patients with non-obstructive coronary artery disease // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2023. – Т. 50, №1. – С. S619. DOI: 10.1007/s00259-023-06333-x.

31. Kopeva K., **Maltseva A.**, Mochula A., Shipulin V., Gusakova A., Grakova E., Zavadovsky K. Dynamic SPECT in heart failure with preserved ejection fraction: tips and tricks // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2023. – Т. 50, №1. – С. S611-S612. DOI: 10.1007/s00259-023-06333-x.

32. **Maltseva A.**, Kopeva K., Mochula A., Grakova E., Zavadovsky K. The association between coronary artery calcium score and myocardial blood flow in non-obstructive coronary artery disease patients // *Atherosclerosis*. – 2023. – Т. 379(S33). – С. 107. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.158.

Свидетельство о регистрации базы данных

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2023622734 Российская Федерация. База данных комплексного обследования пациентов с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий (NONCAD): №2023621927; заявл. 27.06.2023; опубл. 10.08.2023 / Копьева К.В., Гракова Е.В., **Мальцева А.Н.**, Гусакова А.М., Мочула А.В., Сморгон А.В., Сыргашев С.В., Бощенко А.А., Завадовский К.В.; заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Патенты на изобретения Российской Федерации

1. Патент №2780337 С1 Российская Федерация, МПК А61В 6/00. Способ неинвазивной диагностики микроваскулярной дисфункции у пациентов с дислипидемией и необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий: №2022105104; заявл. 25.02.2022; опубл. 21.09.2022 / **Мальцева А.Н.**, Копьева К.В., Мочула А.В., Гракова Е.В., Бощенко А.А., Завадовский К.В.; заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

2. Патент №2781411 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/573. Способ неинвазивной ранней диагностики поражения коронарного микрососудистого русла у пациентов с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий: №2022122253; заявл. 17.08.2022; опубл. 11.10.2022 / Копьева К.В., **Мальцева А.Н.**, Мочула А.В., Гусакова А.М., Гракова Е.В., Бощенко А.А., Завадовский К.В.; заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

3. Патент №2789429 С1 Российская Федерация, МПК А61В 6/00. Способ диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне неокклюзирующего атеросклероза коронарных артерий: №2022104850; заявл. 24.02.2022; опубл. 02.02.2023 / Мочула А.В., Копьева К.В., **Мальцева А.Н.**, Гусакова А.М., Гракова Е.В., Завадовский К.В.; заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1САС – однокомпарментная модель обработки с коррекцией аттенюации
CZT – кадмий-цинк-теллуридные детекторы
EQ-5D-5L – русскоязычная версия 5L опросника для оценки качества жизни EQ-5D European Quality of Life Questionnaire
NRAC – модель обработки Net Retention с коррекцией аттенюации
NT-proBNP – N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида
SAQ – опросник «Seattle Angina Questionnaire»
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 – атеросклеротическая бляшка
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ИА – индекс атерогенности
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КА – коронарные артерии
КИ – кальциевый индекс
ЛЖ – левый желудочек
МД – микроваскулярная дисфункция
МК – миокардиальный кровоток
МСКТ–КТ – мультиспиральная компьютерная томография сердца – коронарная ангиография
НССС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда
ОХС – общий холестерин
Покой–МК – миокардиальный кровоток в состоянии функционального покоя
ПСМ – перфузионная сцинтиграфия миокарда
ПЭТ – позитронная эмиссионная томография
РМК – резерв миокардиального кровотока
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
Стресс–МК – миокардиальный кровоток при нагрузке
ТГ – триглицериды
ХС ЛВП – холестерин липопротеины высокой плотности
ХС ЛНП – холестерин липопротеины низкой плотности
ХС не-ЛВП – холестерин не-липопротеины высокой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

Научное издание

Мальцева Алина Николаевна

**Сцинтиграфическая оценка микроваскулярной дисфункции
у пациентов с симптомами или признаками ишемии миокарда на фоне
необструктивного атеросклеротического поражения
коронарных артерий**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 22.04.2024 г. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ № .
