

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени
академика Е. И. Чазова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Егоркина Ольга Федоровна

**СТРЕСС-ОБЪЕМНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА С
АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ НЕОБСТРУКТИВНОМ ИЗМЕНЕНИИ
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: ДЛИТЕЛЬНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

3.1.20 – кардиология

3.1.25 – лучевая диагностика

Научные руководители:

Доктор медицинских наук,

Соболева Галина Николаевна

Академик РАН, профессор, доктор медицинских наук,

Терновой Сергей Константинович

Москва 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Актуальность темы исследования	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. История изучения, патогенез, распространенность, актуальность новых методов диагностики и прогноз ишемической болезни сердца при необструктивном поражении коронарных артерий	13
1.1.1. История изучения ишемической болезни сердца при необструктивном поражении коронарных артерий	13
1.1.2. Ишемическая болезнь сердца при необструктивном поражении коронарных артерий: терминология и актуальность своевременной диагностики	15
1.1.3. Этиология и патогенез ишемической болезни сердца при необструктивном поражении коронарных артерий	17
1.2. Алгоритмы современной диагностики ишемической болезни сердца при необструктивном поражении коронарных артерий	23
1.2.1. Инвазивные методы диагностики	23
1.2.2. Неинвазивные методы диагностики микрососудистой стенокардии	27
1.3. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий в диагностике ишемической болезни сердца	30
1.4. Стресс-перфузионная объемная компьютерная томография в оценке перфузии миокарда левого желудочка.....	31
1.5. Фармакологические вазодилататоры применяемые для диагностики ишемии миокарда левого желудочка	36
1.6. Лечение необструктивной формы ишемической болезни сердца.....	39
1.7. Заключение	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	44

2.1. Критерии отбора пациентов	45
2.2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование	47
2.3. Дизайн исследования	50
2.4.1. Протокол проведения объемной компьютерной томографии с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом	54
2.4.2. Методика анализа результатов объемной компьютерной томографии с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом	58
2.4.3. Оценка качества жизни по Сиэттлскому опроснику стенокардии (SAQ)	64
2.5. Ограничение исследования	65
2.6. Методы статистического анализа данных	66
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	70
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	158
ВЫВОДЫ	178
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	180
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	181
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	184

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последнее десятилетие отмечается тенденция увеличения частоты ишемической болезни сердца (ИБС) без обструкции коронарных артерий (ИБОКА, стенозы коронарных артерий менее 50 %) среди пациентов, направленных на инвазивную коронароангиографию (КАГ). Так, в национальном регистре США при проведении КАГ обструктивные поражения коронарных артерий (КА) выявлены только в 37,6 % случаев [151], в России – примерно в 50 % случаев [14]. Причиной ИБОКА является коронарная микрососудистая дисфункция (МСД) или вазоспазм коронарных сосудов. Внимание акцентируется на этой группе пациентов в связи с тем, что прогноз жизни не является благоприятным [122]. Так, в исследовании Liu L. 2021 г. и соавторов показано, что у пациентов с дефектами перфузии (ДП) миокарда по данным метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) отмечается более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в долгосрочной перспективе [120].

Согласно международным и национальным рекомендациям (Европейского кардиологического общества (ЕКО) 2024 г.; рекомендации по стабильной ИБС Российского кардиологического общества (РКО) МЗ РФ 2024 г.) инвазивное измерение индекса микрососудистого сопротивления (ИМСС), резерва коронарного кровотока (РКК) и фармакологическая индукция вазоспазма позволяют определить эндотип ИБС при необструктивном изменении КА. Тем не менее, в этих же рекомендациях указано на необходимость независимо от типа выявленного поражения КА проводить верификацию ишемии миокарда с помощью методов визуализации перфузии, которые более доступны в клинической практике. Визуализация перфузии миокарда у пациентов с известной или предполагаемой ИБС является важным методом для оценки жизнеспособности миокарда, прогноза и эффективности терапии. В большом многоцентровом реестре

REFINE SPECT (Registry of Fast Myocardial Perfusion Imaging with NExt generation SPECT) было выявлено, что неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ССС) – смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, прогрессивно увеличивались у пациентов при выявлении ДП миокарда левого желудочка (ЛЖ) методом ОФЭКТ [150]. Особенный интерес вызывают результаты исследований с оценкой резерва миокардиальной перфузии в ответ на фармакологический тест препаратами аденозина с установлением их прогностического значения в течении ИБС. Так, проведено исследование с участием 10 275 пациентов, которым выполнена ОФЭКТ с регаденозоном, и продемонстрирована связь между наличием и тяжестью ДП с увеличением частоты неблагоприятных СССР [95].

Наряду с известными методами оценки перфузии миокарда (ОФЭКТ, магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)) в настоящее время изучается информативность стресс-объемной мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) сердца в верификации ишемии миокарда ЛЖ. Так, в исследовании CORE 320 (Combined Noninvasive Coronary Angiography and Myocardial Perfusion Imaging Using 320 Detector Computed Tomography) с включением 381 пациента доказана высокая чувствительность и специфичность объемной КТ с аденозином в диагностике обструктивной формы ИБС [123]. В исследовании CATCH-trial (CArdiac cT in the treatment of acute CHest pain) были включены 240 пациентов с острой болью в груди, без существенной динамики по данным ЭКГ и нормальными значениями кардиоспецифических маркеров, проводилась оценка возможности результатов перфузии миокарда методом объемной КТ с аденозином предсказывать среднесрочные неблагоприятные СССР [117]. В работе J. Linde и соавторов 2017 г. продемонстрировано, что пациенты с объемом ДП более 10 % миокарда ЛЖ, имели худший прогноз по сравнению с пациентами с ДП менее 10 % [118].

Продemonстрирована высокая чувствительность и специфичность объемной КТ сердца с аденозинтрифосфатом (АТФ) в диагностике ИБС, в том числе для пациентов с ИБОКА, определены критерии ишемии миокарда по данным

полуколичественных параметров [143], но не изучено значение этих параметров в прогнозе течения ИБОКА.

Таким образом, актуально изучение влияния комплекса показателей, включающего как новые методы оценки перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ с АТФ, так и степень стеноза КА на динамику клинического течения ИБОКА (частота приступов стенокардии, развитие неблагоприятных ССС). С учетом высокой специфичности и чувствительности метода объемной КТ сердца с АТФ в диагностике ишемии ЛЖ представляется целесообразным изучить динамику течения ИБС при необструктивном изменении КА с учетом индексных и конечных показателей перфузии миокарда по данным объемной КТ с АТФ, оценить взаимосвязь изменений параметров перфузии миокарда ЛЖ с проводимой медикаментозной терапией, качеством жизни (КЖ) и изменениями анатомии КА у пациентов с ИБОКА.

Степень разработанности темы исследования

Данная диссертационная работа посвящена актуальной проблеме – изучению перфузии миокарда ЛЖ методом объемной КТ сердца с АТФ у пациентов с необструктивной формой ИБС. До настоящего времени патогенез, диагностика и лечение данной группы пациентов остаются малоизученными несмотря на неблагоприятный прогноз жизни. Чувствительность и специфичность метода объемной КТ сердца с АТФ обладает высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении ишемии миокарда ЛЖ. Перспективным представляется изучение этого метода в оценке перфузии миокарда у пациентов с необструктивной формой ИБС при длительном наблюдении на фоне комбинированной медикаментозной терапии.

Цель исследования

Изучить динамику нарушения перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом в сопоставлении с клиническими проявлениями стабильной ишемической болезни сердца и характером медикаментозной терапии у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий при длительном наблюдении.

Задачи исследования

1. Оценить взаимосвязь индексных показателей перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом с клиническими характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий.

2. Оценить взаимосвязь индексных показателей перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом с ишемической динамикой по данным суточного мониторирования электрокардиографии у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий.

3. Сопоставить динамику параметров перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом в зависимости от вариантов медикаментозной терапии (антиангинальной, гиполипидемической, антитромботической).

4. Оценить динамику перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом в зависимости от достижения целевых значений факторов

риска атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий.

5. Сопоставить индексные показатели и динамику ишемических изменений миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом с качеством жизни по опроснику Seattle Angina Questionnaire.

6. Оценить частоту прогрессирования коронарного атеросклероза (переход пациентов из группы необструктивного изменения коронарных артерий в группу обструктивного поражения) по данным компьютерно-томографической ангиографии в течение трехлетнего наблюдения.

7. Оценить в динамике длительного наблюдения параметры перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом у пациентов с ишемической болезнью сердца с необструктивным поражением коронарных артерий и их взаимосвязь с динамикой изменения коронарных артерий.

8. Оценить частоту наступления комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, повторная госпитализация по поводу стенокардии, нефатальный инсульт) в течение трехлетнего наблюдения у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном изменении коронарных артерий.

Научная новизна

Впервые изучена динамика клинических показателей необструктивной формы ИБС с учетом качественных и полуколичественных показателей перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ при длительном наблюдении в зависимости от медикаментозной терапии.

Практическая значимость

Изучена возможность применения объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ в оценке эффективности проводимой медикаментозной терапии у пациентов с ИБС при необструктивном поражении КА, оценена взаимосвязь динамики нарушения перфузии миокарда ЛЖ с характером проводимого лечения и показателями КЖ пациентов.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в соответствии с правилами и принципами доказательной медицины, с применением методов научного анализа. Методология исследования представлена в соответствии с поставленными задачами. Использованы были современные методы обследования, включающие в себя как клинические, так и лабораторно-инструментальные, актуальные концепции лечения пациентов с ИБС при необструктивном поражении КА. Объектом изучения являлись пациенты старше 18 лет с ДП миокарда ЛЖ и необструктивным изменением КА; предметом исследования – изучение динамики перфузии миокарда ЛЖ методом объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ.

Положения, выносимые на защиту

1. Качественный анализ перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ позволяет выявить зоны ишемии миокарда ЛЖ в виде гиподенсных участков миокарда субэндокардиальной локализации, выявленные в фазу стресса у пациентов с ИБС при необструктивном поражении КА.

2. Полуколичественный анализ по данным объемной КТ с сердца с фармакологической пробой с АТФ на основании результатов анализа с расчетом градаций коэффициента трансмуральной перфузии (КТП) на пике введения АТФ позволяет оценить степень выраженности ишемии миокарда ЛЖ у пациентов с ИБС при необструктивном поражении КА.

3. Показатели полуколичественного и качественного анализа объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ позволяют оценить в динамике эффективность проводимой медикаментозной терапии и прогнозировать КЖ у пациентов с ИБС при необструктивном поражении КА в ходе длительного длительного наблюдения.

4. Вышеуказанные положения позволяют использовать объемную КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ, как одного из оптимальных доступных неинвазивных методов для комплексной оценки анатомии КА и перфузии миокарда ЛЖ, а также для оценки эффективности терапии ИБС при длительном наблюдении.

Степень достоверности и апробация результатов

В данной работе был проведен ретроспективный и проспективный анализ данных. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность результатов была получена при помощи современных методов статистической обработки, и наглядно проиллюстрирована в виде таблиц и графиков. Выводы диссертации соответствуют поставленным целям и задачам.

Результаты исследования представлены автором на конгрессах и конференциях: «Российский национальный конгресс кардиологов» 26 – 28 сентября 2024 г, 25 – 27 сентября 2025 г); 599-е заседание МГНОК (19 июня 2024 г); Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше!» и 63-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (6

– 8 июня 2023 г), 64-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (4 – 6 июня 2024 г); Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (4 – 6 октября 2023 г, 6 – 8 ноября 2024 г), XIX Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2023» (30 мая – 1 июня 2023 г), «Радиология – 2025» (27 – 29 мая 2025 г).

Апробация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 4.09.2025 г (протокол № 130). Диссертация рекомендована к защите.

Личный вклад автора

Автором проведен всесторонний анализ соответствующей отечественной, и зарубежной литературы по теме диссертационной работы, отбор пациентов, участвующих в исследовании на основе установленных критериев включения и исключения, тщательно определены переменные для создания базы данных. Самостоятельно осуществляла наблюдение за пациентами. Активно участвовала в проведении объемной КТ сердца в сочетании с фармакологической пробой с АТФ, тщательно контролируя эффективность и безопасность введения препарата. Оценивала качество полученных изображений с последующей интерпретацией результатов. Провела статистический анализ данных. Представляла результаты исследования в публикациях, и в качестве научных докладов на конференциях.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 4 научных статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей

аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 2 тезиса на конференциях.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 215 страницах машинописного текста. Состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включившего в себя 202 источника. Материал иллюстрирован 45 таблицами и 56 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. История изучения, патогенез, распространенность, актуальность новых методов диагностики и прогноз ишемической болезни сердца при необструктивном поражении коронарных артерий

1.1.1. История изучения ишемической болезни сердца при необструктивном поражении коронарных артерий

Первые представления о стенокардии относятся к 400 г. до н. э., описанные Гиппократом, который отметил, что холодный ветер вызывает боль в груди у некоторых пациентов [96]. И только в 1768 г. термин «стенокардия» был впервые использован Геберденом, который в своей статье использовал следующее описание: «Те, кто страдает от нее, во время ходьбы (особенно если это подъем в гору и вскоре после еды) испытывают болезненное и крайне неприятное ощущение в груди, которое кажется таким, будто оно уничтожит жизнь, если усилится или продолжится; но как только они останавливаются, все это беспокойство исчезает» [101]. В 1786 г. Jenner, установил связь между ИБС и стенокардией [154]. Лечение ИБС радикально изменилось с разработкой селективной КАГ в 1958 г., как метода выявления стеноза КА и определения основы для новых методов лечения [149]. В дальнейшем было выявлено, что у значительной части (40 %) пациентов с симптомами, соответствующими классическому описанию стенокардии Гебердена, имелись интактные КА по данным КАГ [61, 173], что указывает на то, что этиология стенокардии не ограничивается только атеросклеротическими изменениями эпикардиальных КА, и ишемия миокарда может возникать и по другим механизмам. В 1985 г. R. Cannon и Epstein ввели термин «микрососудистая стенокардия» (МСС), предположив, что причиной стенокардии являются интрамуральные преартериоларные КА [124, 38]. В 1988 г. ими было опубликовано, что ишемия миокарда при неизмененных КА обусловлена структурно-функциональными нарушениями

микроциркуляторного русла, за счет уменьшения вазодилататорного ответа коронарного кровотока во время физической нагрузки [37].

Н. J. Непр в 1973 г. впервые обозначил МСС как «Кардиальный синдром X» [98].

Сердечный синдром X определялся при условии следующих проявлений: наличие стенокардии при отсутствии значительного эпикардального стеноза, более строгие критерии включают наличие депрессии сегмента ST (во время эпизодов стенокардии), отсутствие провокации спазма эпикардальных КА при внутрикоронарном введении ацетилхолина и отсутствие структурных заболеваний сердца или системных заболеваний, связанных с МСД [16].

В 2007 г. G. Lanza внес вклад в постановку диагноза МСС, определив триаду диагностических критериев: клиника стенокардии напряжения; документированная ишемия миокарда, выявленная нагрузочными пробами; необструктивное поражение КА [109].

В настоящее время Международной исследовательской группой по коронарным вазомоторным расстройствам COVADIS (Coronary Vasomotion Disorders International Study Group) определены критерии для диагностики МСС: наличие симптомов, характерных для ишемии миокарда (стенокардия напряжения или покоя, одышка при нагрузке); отсутствие обструктивного поражения КА (стеноз менее 50 % и фракционный резерв кровотока (ФРК) более 0,8) по данным КТ ангиографии/инвазивной КАГ; документированная ишемия миокарда, подтвержденная доступными методами; подтвержденный сниженный коронарный резерв кровотока (РКК) $< 2,5$ (определенный инвазивно/неинвазивно); индуцированный микрососудистый спазм (проба с ацетилхолином), повышенное микрососудистое сопротивление ≥ 25 Ед [149].

1.1.2. Ишемическая болезнь сердца при необструктивном поражении коронарных артерий: терминология и актуальность своевременной диагностики

ИБС занимает ведущее место среди всех неинфекционных хронических заболеваний, преимущественно за счет ее стабильной формы. Заболеваемость ИБС по данным 2020 г. во всем мире составляет 126 миллионов человек, и составляет 1,72 % от общей численности населения [100]. Это подчеркивает важную роль неинвазивной визуализации в ранней диагностике ИБС, своевременного определения стратегии лечения для улучшения КЖ и предотвращения развития неблагоприятных ССС [179].

В последние годы представлено немало доказательств участия в развитии ишемии миокарда не только поражения эпикардиальных КА, но и МСД, вазоспастических состояний. Современные исследования указывают на их высокую распространенность, однако данные состояния не исследуются в полном объеме [30]. В проведенном исследовании SCOT-HEART (Scottish Computed Tomography of the Heart Trial) у большинства пациентов с известной или вероятной ИБС, не было выявлено гемодинамически значимых стенозов, что указывает на то, что у подавляющего количества пациентов основные причины стенокардии и ишемии не связаны с эпикардиальными стенозами. Тем самым, применение диагностического подхода, направленного только на оценку анатомии КА с использованием КАГ или КТ-КАГ не позволяет выявить микрососудистую или вазоспастическую стенокардию, что приводит к ложному отрицанию диагноза ИБС, состояние трактуется как некардиальная причина болевого синдрома в грудной клетке [168]. Данный аспект имеет особое значение для женской популяции, которая демонстрирует более высокую распространенность ишемии миокарда при необструктивном поражении КА [187].

Patel M. и соавторы 2010 г., включили в исследование порядка 400000 пациентов с клиникой стенокардии и положительными нагрузочными пробами и

продемонстрировали, что обструктивная форма ИБС выявлена только у 41 % пациентов, по данным инвазивной КАГ [151].

Аналогичные данные были отображены в рекомендациях Европейского общества кардиологов по хроническому коронарному синдрому 2019 г., где у пациентов в возрасте 50 – 59 лет с признаками типичной стенокардии у 68 % мужчин и у 87 % женщин не было выявлено обструктивного поражения КА [101].

В исследование CorMica приблизительно 45 % пациентов с признаками стенокардии или ишемии миокарда не имели обструктивного поражения КА [58].

По результатам оценки базы данных ACC-NCDR (Национальный реестр сердечно-сосудистых данных Американского колледжа кардиологии) и WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) получены предварительные выводы, указывающие на то, что приблизительно 3 – 4 миллиона женщин и мужчин имеют ИБОКА [23].

В работе L. Liu и соавторов 2021 г. показана тесная взаимосвязь между нарушением перфузии миокарда и неблагоприятным прогнозом у пациентов с ИБОКА [120].

Частота смерти от всех причин и инфаркта миокарда с вазоспастической стенокардией (ВСС) составила 0,7 (95 % ДИ 0,4 – 1,0)/100 пациенто-лет, а с вазоспазмом сосудов микроциркуляции (МВС) – 1,1 (95 % ДИ 0,7 – 1,5)/100 пациенто-лет. Частота неблагоприятных ССС с ВСС составила 1,1 (95 % ДИ 0,5 – 1,9)/100 пациенто-лет, а с МВС – 2,5 (95 % ДИ 1,6 – 3,6)/100 пациенто-лет ($p = 0,025$) [146].

Также, у значительной доли пациентов, обструктивная и необструктивная формы ИБС являются не взаимоисключающими, а могут сосуществовать и являться причиной стенокардии у одного и того же пациента [169].

Однако, основным ограничением является отсутствие стандартной диагностической оценки для всех пациентов с подозрением на стенокардию. Поэтому крайне важно не только исключить обструктивную ИБС, но и установить причину ишемии миокарда, а также доказать или опровергнуть ишемическое происхождение симптомов. Диагностическое обследование, оценивающее

анатомические и функциональные изменения КА, помогут подтвердить или исключить диагноз ишемии миокарда и, по возможности, определить причину, вызвавшую ее. Комплексный неинвазивный диагностический подход, который учитывает, как анатомические, так и функциональные проблемы, может быть обеспечен с помощью мультимодальной визуализации, такой как ПЭТ, стресс-МРТ или при помощи объемной КТ сердца, и может рассматриваться как неинвазивная модель для диагностики стенокардии и предполагаемой ИБС, как обструктивной, так и необструктивной [172].

Необходимо расширить наши современные научные представления о многочисленных причинах и механизмах стенокардии и ишемии миокарда, и отказаться от узкой ассоциации ишемии только с обструктивным эпикардиальным стенозом в качестве основного подхода к ведению пациентов с клиникой ИБС.

Существует множество нозологических единиц ИБС, и дифференциальная диагностика между ними важна для принятия решения о тактике ведения пациентов.

1.1.3. Этиология и патогенез ишемической болезни сердца при необструктивном поражении коронарных артерий

Коронарная микроциркуляция включает в себя артериолы диаметром менее 500 мкм, и является местом модуляции потока и сосудистого сопротивления, регулируя свой сосудистый тонус в ответ на метаболиты, вырабатываемые окружающими кардиомиоцитами [17].

В основе ИБС при необструктивном поражении КА лежат нарушения МСД коронарного русла, в зарубежной литературе часто упоминается термин МСС, который правомочен в настоящее время в рамках МКБ 11. Но в связи с тенденцией в последних международных рекомендациях (ЕКО 2024 г.) в настоящей работе предпочли пользоваться терминологией ИБОКА, в основе проявлений этого состояния является ишемия миокарда, причины которой можно классифицировать

на основе их патофизиологии вызванной структурными или функциональными изменениями в микроциркуляторном русле КА, или вазоконстрикцией коронарных артериол, оба этих механизма могут сосуществовать и способствовать развитию стенокардии [133].

Пациенты с ИБОКА имеют такие же клинические проявления, как и при обструктивной ИБС, включая эквивалент стенокардии – одышку при физической нагрузке. Зачастую вторым проявлением данного состояния являются электрокардиографические изменения ишемического характера при проведении нагрузочных проб. Отличительной чертой является преходящий ДП, выявленный при помощи перфузионных неинвазивных методик, не соответствующий определенному бассейну КА, а при проведении стресс-ЭхоКГ часто не наблюдается нарушения локальной сократимости [45].

Важно заметить, что МСД может сопутствовать обструктивной ИБС, как при хронической, так и при ОКС [125], она также может возникать при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), такие как гипертрофическая кардиомиопатия, за счет развития структурных изменений микрососудов (гипертрофия меди, гиперплазия интимы, уменьшения просвета сосуда, повышенный фиброз), [47] при инфильтративных кардиомиопатиях, при аортальном стенозе, за счет снижения коронарного кровотока [130].

Патогенез ИБОКА до конца неизвестен. По данным современной литературы выделены два основных механизма, которые отражаются на снижении резерва коронарного кровотока. Ишемический механизм обусловлен эндотелиальной дисфункцией и нарушением микроциркуляции. Причиной иного механизма являются гиперреактивность КА, сужение преартериол, нарушение высвобождения ионов калия в интерстициальном пространстве и повышенная чувствительность к боли. [134]. Вазомоторная дисфункция обусловлена либо усиленной вазоконстрикцией, либо нарушенной вазодилатацией (из-за эндотелий-зависимых или эндотелий-независимых механизмов), либо их комбинацией/дисбалансом, ввиду преобладания повышения в плазме крови эндотелина-1, и снижения синтеза эндогенного оксида азота и его биодоступности.

В качестве основных причин эндотелиальной дисфункции, основными факторами риска для ИБОКА являются возраст, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия [151, 153]. В некоторых исследованиях показано, что диабет встречается реже среди пациентов с ИБОКА, нежели артериальная гипертензия и дислипидемия [167, 42]. Воспалительные заболевания, среди которых наиболее часто встречаются пациенты с ИБОКА, являются системная красная волчанка и ревматоидный артрит. Воспаление как причина ИБОКА наиболее распространено среди женщин, и чаще после менопаузы [160, 53]. Воспаление, окислительный стресс и генетические факторы также способствуют ВСС, при этом воспалительные маркеры, такие как СРБ и интерлейкин-6, играют значительную роль. Курение значительно связано с дисфункцией эндотелия и приводит к нарушению дилатации КА [92].

Появляется все больше доказательств того, что психоэмоциональный стресс является важной причиной в развитие коронарной вазомоторной патологии [104, 191, 73]. Длительная депрессия и хроническое воспаление связаны с нарушением сосудистой реактивности, увеличивая риск ИБОКА, инфаркта миокарда без обструктивного поражения КА, особенно у женщин [191].

В работе М. Gitto и соавторов 2020 г., показано что, у мужчин более низкая частота микрососудистого спазма по сравнению с женщинами. ИБОКА наиболее характерна для женщин, имеющих преимущественно атипичные симптомы [71].

В качестве основных причин, приводящих к структурным изменениям микроциркуляции относятся внутриартериоларные ремоделирование, внутрисосудистая эмболизация, периваскулярный фиброз и инфильтрация, разрежение капилляров, экстрамуральная компрессия (гипертрофия миокарда, повышенное артериальное давление) [193].

Распространенность пациентов с ИБОКА составляет 26 %, у которых по данным трансторакальной доплеровской ЭхоКГ выявлен сниженный РКК [143]. Исследования, оценивающие эндотелиальную дисфункцию инвазивно или с помощью ПЭТ, демонстрируют выявление патологических изменений в 39 % – 54 % случаев [142].

Порог для диагностики РКК варьируют в разных исследованиях и зависит от технических особенностей и методов диагностики (ПЭТ, МРТ, инвазивное тестирование) и в среднем его граница является менее 2 – 2,5 [105].

1.1.4. Классификация микрососудистой дисфункции

Впервые дисфункцию сосудов микроциркуляторного русла классифицировали P. G. Camici и F. Crea 2007 г. в зависимости от клинических состояний на первичную МСД (при отсутствии патологии миокарда и обструктивного поражения КА), и вторичную (при кардиомиопатиях, обструктивной форме ИБС и других системных состояний) [36].

В дальнейшем данная классификация была модифицирована J. Herrman и соавторы 2012 г. [79], и представлена 5 типами:

1 тип – первичная (отсутствие структурных заболеваний сердца и обструктивного поражения КА);

2 тип – вследствие заболеваний миокарда (кардиомиопатии, инфильтративные заболевания, и другие);

3 тип – возникающий в результате обструктивной формы ИБС;

4 тип – ятрогенный, развивающийся после интервенционных вмешательств на КА, в следствие эмболизации микрососудов после реваскуляризации;

5 тип – МСД в трансплантированном сердце [7].

Именно 1 тип МСД лежит в основе стенокардии и ишемии миокарда у пациентов с ИБОКА, и определяется как «Микрососудистая стенокардия» [7].

F. Crea и G. Lanza выделили 2 формы первичной МСД – стабильную (хроническую) и нестабильную [110, 105].

Также, важно отметить, что для некоторых пациентов со стабильной МСД характерны периоды относительной дестабилизации состояния с переходом в нестабильную форму, что часто приводит к госпитализациям с подозрением на

ОКС. До сих пор остаются неясными патогенетические механизмы, лежащие в основе нестабильной формы [7].

Некоторыми авторами были выдвинуты гипотезы, объясняющие механизмы перехода в нестабильное состояния, заключающиеся в преходящих чрезмерных реакциях коронарных микрососудов на констриктивные стимулы, опосредованные дисфункцией нейрогуморальных регуляций тонуса сосудов.

1.1.5. Распространенность и прогноз ишемической болезни сердца при необструктивном поражении коронарных артерий

У большинства пациентов по данным инвазивной коронарной ангиографии, проведенной по причине стенокардии, не выявляются обструктивные поражения эпикардальных коронарных артерий. У данной группы пациентов распространенность явно выявленной ишемии варьирует, в зависимости от проведенного нагрузочного теста, и составляет от 10 до 30 % [161]. Чаще, ИБОКА представлена у женщин (50 % – 70 %), чем у мужчин (30 % – 50 %) [127]. Несоответствие между доставкой кислорода и потребностью в нем миокарда, обусловлено МСД или вазоспазмом, приводит к развитию стенокардии и ишемии миокарда при ИБОКА [105]. В работе А. Tudurachi и соавторов 2024 г. подчеркивается, что ИБС при необструктивном типе поражения КА, охватывает такие состояния, как ANOCA (стенокардия без обструктивной коронарной болезни сердца), INOCA (ишемия без обструктивной коронарной болезни сердца) и MINOCA (инфаркт миокарда без обструктивной коронарной болезни сердца), представляет собой наиболее распространенный фенотип у пациентов с сердечными заболеваниями [189].

Несмотря на это, ИБОКА редко диагностируется корректно, в связи с чем своевременное назначение лечения не выполняется, что в итоге приводит к снижению КЖ, рецидивам стенокардии, частым госпитализациям, повторным КАГ

и развитию неблагоприятным ССС в краткосрочной или долгосрочной перспективе [156].

Термин «INOCA» включает в себя наличие документированной ишемии с помощью нагрузочных проб или других диагностических методов, при отсутствии обструкции КА, возникающая в результате МСД или спазма КА [105].

В последующие годы для уточнения классификации данных состояний появился новый термин «ANOCA» [166]. ANOCA характеризуется симптомами стенокардии при отсутствии обструкции КА. Включение ANOCA обеспечивает полноту понимания и ведения пациентов со стенокардией без обструкции КА, тем самым повышая сложность классификации необструктивной формы ИБС [166].

Частота неблагоприятных ССС, включая смерть от всех причин и нефатальный инфаркт миокарда у пациентов с ИБОКА выше, чем у пациентов без ИБС [97]. Международной исследовательской группой по коронарным вазомоторным расстройствам COVADIS было доказано ухудшение КЖ у пациентов с МСС, преимущественно за счет ограничения физической нагрузки [174]. В исследование WISE приняли участие 883 женщины. Частота инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности была выше в группе обструктивной ИБС. Тем не менее, в группе необструктивной ИБС через год наблюдения отмечалось двухкратное увеличение числа случаев повторной госпитализации по поводу стенокардии и повторных КАГ [18].

По многочисленным данным проведенных исследований, имеются данные о повышенном риске смертности и развитии неблагоприятных ССС у пациентов со сниженным РКК. В исследование WISE доказано, что у женщин с ИБОКА риск развития ССС в 2,9 раза выше [153].

Растет количество доказательств, подтверждающих роль МСД в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [188].

ИБОКА, вызванная снижением РКК была связана с повышением ССС в течение 5-ого периода наблюдения [32].

В систематическом обзоре и метаанализе, включившем шесть исследований, 1192 пациента с нормальными или малоизмененными КА (стенозы

< 50 %), Р. Branin и соавторы 2018 г. [34], обнаружили, что у 243 (20,4 %) пациентов с эпикардиальной эндотелиально-зависимой дисфункцией относительный риск ССС составлял 2,38.

По результатам метаанализа F. Radico и соавторов 2018 г., включившего 54 клинических исследования с общей выборкой более 30 тыс пациентов, установлена ассоциация между ишемией и ухудшением клинических исходов у пациентов с необструктивным поражением КА. КЖ пациентов также ухудшается за счет частых госпитализаций, рецидивов стенокардии и повторных КАГ [170].

1.2. Алгоритмы современной диагностики ишемической болезни сердца при необструктивном поражении коронарных артерий

1.2.1. Инвазивные методы диагностики

Как было упомянуто выше, по мере совершенствования и внедрения КАГ в клиническую практику отмечается существенный рост выявляемости ИБОКА, являющейся важной причиной ИБС по данным современной литературы, что требует разработки доступных инвазивных и неинвазивных методов.

В современных рекомендациях диагностика ИБОКА требует применения инвазивных методов с целью определения РКК или спазма КА [1].

Применение инвазивной функциональной оценки коронарной микроциркуляции играет ключевую роль в диагностике ИБОКА, прежде всего это обусловлено тем, что не существует метода, позволяющего напрямую визуализировать микроциркуляцию, в отличие от эпикардиальных КА. Определить МСС возможно опосредованным путем за счет определения изменения коронарного кровотока при помощи эндотелий-зависимых и эндотелий-независимых вазодилататоров, влияющих на пре-артериолы, которые обеспечивают 40 – 50 % общего сосудистого коронарного сопротивления, и при

структурных или функциональных их изменениях, происходит нарушение кровоснабжения миокарда в результате повышения сосудистого сопротивления [126].

В настоящее время для оценки микроциркуляторного русла существуют два ключевых метода диагностики – инвазивное и неинвазивное тестирование [1].

Инвазивное тестирование имеет свои преимущества перед другими методами, так как позволяет провести комплексную оценку коронарного кровообращения за одно исследование, включая проведение селективной КАГ с измерением ФРК; также получить прямую оценку коронарной гемодинамики с определением давления и кровотока методом термоделиции или доплера, с определением РКК, ИМСС и гиперемической миокардиальной скорости сопротивления; а также оценить вазомоторную функцию при применении фармакологических агентов [86], и в итоге получить подтверждение или исключение ишемии миокарда как основной причины симптомов.

Вазодилататоры, вводятся с целью оценки РКК, который определяется как отношение миокардиального кровотока во время гиперемии, к миокардиальному кровотоку в покое, и измеряется при помощи специальных проводников с доплеровским наконечником или методом термоделиции, оценивающий скорость миокардиального кровотока в состоянии покоя и после введения аденозина. Поскольку действие аденозина направлено непосредственно на гладкомышечные клетки, то снижение РКК без обструкции КА, отражает эндотелий-независимый механизм МСД. Важно отметить, что РКК снижается не только из-за стеноза эпикардиальной КА, но и изменяется из-за функции микроциркуляции [56]. В норме КА могут увеличивать кровоток > 4 раза при максимальной гиперемии, в то время как РКК $< 2,5$ при отсутствии эпикардиального коронарного заболевания может быть признаком МСД. К сожалению, РКК не является специфическим для микроциркуляции и зависит от эпикардиального коронарного стеноза и гемодинамики покоя. При отсутствии обструктивного эпикардиального заболевания сниженный РКК может отражать повышенное микроциркуляторное сопротивление потоку, аномальную реакцию на стандартный вазодилататорный

стимул или повышенный коронарный поток покоя до введения вазодилататора [48].

Еще одним и наиболее важным показателем, отражающим эндотелий-независимую микрососудистую функцию, является ИМСС, измеряется при помощи проводников давления при термомоделиции, и рассчитывается как давление в дистальном сегменте при максимальной гиперемии, умноженное на среднее время транзита, и значение более 25 указывает на МСД. Таким образом, характерными критериями для МСД является снижение РКК менее 2,5 и повышение ИМСС более 25, при значении ФРК более 0,8 [31]. ИМСС в отличие от РКК, является специфическим маркером МСС [66]. Было показано, что он имеет прогностическое значение для неблагоприятных исходов при ИБОКА [119]. Гиперемическая миокардиальная скорость сопротивления является отношением между дистальным коронарным давлением и максимальной скоростью коронарного потока при гиперемии, и значение более 2,5 указывает на нарушение микрососудистой функции [196].

В дополнение к вышесказанному, при помощи инвазивного тестирования возможно определение эндотелий-зависимой микрососудистой функции. Преобладающим критерием оценки функции эндотелия является измерение коронарного поток-опосредованного расширения эпикардиальной КА в ответ на внутрикоронарное введение ацетилхолина [46]. Для оценки эндотелиальной функции ацетилхолин вводится в виде постепенной инфузии или болюсно, сначала в низкой дозе, затем в высокой. Первостепенная оценка состоит в провокации эпикардиального вазоспазма. В ФГБУ НМИЦ кардиологии было проведено исследование, в котором сочетание внутрикоронарного введения ацетилхолина с одновременным введением радиофармпрепарата позволяло верифицировать ишемию миокарда при необструктивном поражении КА [11]. Существуют данные о том, что повторное введение ацетилхолина перед предварительно внутрикоронарно введенным нитроглицерином может диагностировать микрососудистый спазм [152]. В качестве основной артерии используется передняя нисходящая КА, что предотвращает развитие нежелательных эффектов,

проявляющихся брадикардией, преимущественно за счет холинергического действия ацетилхолина при введении в правую коронарную или огибающую артерии. Данный побочный эффект нивелируется введением атропина. Диаметр просвета измеряется в двух отдельных ангиографических проекциях, что позволяет определить реакцию эпикардиальных артерий, в отсутствие четкого понимания изменений микроциркуляции [11].

В норме ацетилхолин способствует развитию вазодилатации, опосредованной действием NO. Однако при эндотелиальной дисфункции данный механизм нарушается, что проявляется в снижение коронарного кровотока. Ацетилхолин также оказывает прямой вазоконстрикторный эффект при воздействии на гладкомышечные клетки, что обычно маскируется опосредованной эндотелием дилатацией гладких мышц. В случае эндотелиальной дисфункции вызванная ацетилхолином вазодилатация ослабевает, и приводит к преобладанию вазоконстрикции [171].

Определены критерии для постановки диагноза ВСС или МСС – тест считается положительным, если появляются симптомы, сопровождающиеся ишемическими изменениями на ЭКГ и уменьшение диаметра коронарной артерии более 90 % для ВСС, и менее 90 % для МСС [156].

Последним этапом инвазивного тестирования является оценка вазомоторного ответа микроциркуляторного русла в ответ на внутривенное введение эндотелий-независимого вазодилататора аденозина, приводящий к развитию гиперемии, и таким образом, определяются показатели РКК и ИМСС [111, 138].

Инвазивное функциональное коронарное тестирование с использованием ацетилхолина или аденозина у лиц с подозрением на хронический коронарный синдром с необструктивным поражением КА позволяет дифференцировать следующие эндотипы: эндотелиальная дисфункция; нарушение вазодилатации (сниженный РКК и/или повышенный ИМСС); ВСС; МВС; комбинация эндотипов. [55]. При проведении внутрикоронарного тестирования в 80 % случаев выявляется эндотелиальная дисфункция, в 60 % – МВС/ВСС, в 50 % определяется нарушение

вазодилатации, приводящее к нарушению резерва кровотока и/или повышенному сопротивлению [112, 32]. Важно отметить, что макро- и микрососудистый коронарный спазм возможно определить только с помощью инвазивной диагностики, что будет иметь важные последствия для лечения.

Хотя вышесказанные рассуждения могут свидетельствовать об определенных преимуществах инвазивных вмешательств, необходимо признать, что они сопряжены с присущими им рисками. В настоящее время представлены исследования, подтверждающие ценность неинвазивной оценки ишемии, которые становятся все более предпочтительными по сравнению с инвазивными методами, не только из-за низкого риска, но и более широкой доступности. Вместе с тем, в современных рекомендациях также прослеживается тенденция к применению неинвазивных визуализирующих методик для диагностики ишемии миокарда при ИБОКА.

1.2.2. Неинвазивные методы диагностики микрососудистой стенокардии

Методы визуализации ишемии миокарда демонстрируют более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с традиционными нагрузочными тестами. В качестве неинвазивных методик, направленных на оценку перфузии миокарда, применяются достаточно изученные методы, которые могут использоваться в практике по мере доступности в медицинском учреждении, с учетом имеющихся недостатков и преимуществ каждого из них, а также учитывать показания и противопоказания со стороны пациента.

Ишемический каскад иллюстрирует причины преимущества методов оценки перфузии в диагностике ишемии миокарда, так как изначально в ишемическом каскаде именно снижение перфузии приводит к метаболическим изменениям, за которыми следует диастолическая и систолическая дисфункция, затем появляются изменения на ЭКГ и развивается стенокардия. Для оценки нарушений перфузии миокарда, инициирующих ишемический каскад,

используются такие методики как ОФЭКТ, МРТ, ПЭТ, КТ, трансторакальная доплеровская ЭхоКГ с контрастированием, требующие введения рентгеноконтрастного вещества или радиофармпрепаратов, и использования нагрузки либо физической, либо фармакологической [8].

Среди неинвазивных методов визуализации трансторакальная доплеровская эхокардиография используется в качестве неинвазивного метода для измерения резерва коронарного кровотока при помощи пульсовой волны во время введения вазодилатирующего агента и в покое, но данная методика ограничена только оценкой передней нисходящей артерии, и подвержена высокой меж- и внутриоператорской изменчивости [175]. Более того, этот метод не может различать нарушение коронарного кровотока, вызванного эпикардиальной ИБС, или коронарной микроциркуляторной дисфункцией. Но имеет свои преимущества за счет отсутствия ионизирующего облучения, что является более безопасным для пациента и медицинского персонала, относительно низкая стоимость, что более экономично для системы здравоохранения, и широкая доступность метода в клинике. Стресс-ЭхоКГ, у пациентов с ИБОКА имеет низкую чувствительность (52 %) преходящих нарушений локальной сократимости, за счет того, что ишемия может распространяться не только по всему миокарду, а может затрагивать только субэндокардиальный слой и, следовательно, ее трудно визуализировать с помощью функционального стресс-тестирования, требующего различного регионального распределения кровотока, что не позволяет рассматривать стресс-ЭхоКГ в качестве метода эффективной диагностики ИБОКА [94].

Более прямая и точная оценка микрососудистой функции основана на измерении миокардиального кровотока и резерва миокардиального кровотока (РМК), что может быть осуществлено с помощью ПЭТ-КТ, являющейся золотым стандартом в диагностике ИБОКА [136]. Резерв миокардиального кровотока является важным физиологическим параметром, использующимся для оценки ИБС и для прогнозирования исходов, поскольку предоставляет ценную информацию о способности коронарного кровотока удовлетворять метаболические потребности миокарда. Низкий показатель РМК (менее 1,5) связан с более высоким риском

развития неблагоприятных ССС. Помимо этого, с помощью ПЭТ можно оценить ишемию миокарда. Такой комплексный подход играет существенную роль в диагностике ИБОКА [19, 77]. Также важно отметить, что это исследование связано с очень низкой дозой облучения (1 – 3 мЗв). Однако, несмотря на то что ПЭТ имеют самую высокую диагностическую точность в оценке ишемии, этот метод является труднодоступным для рутинного использования и применяется преимущественно в диагностике онкологических заболеваний. ОФЭКТ также, как и ПЭТ имеют схожие принципы в виде реконструкции полученных изображений, но различаются по радиофармпрепаратам и оборудованию для визуализации. Для диагностики ИБОКА методом ОФЭКТ также оценивается РКК и миокардиальный кровоток, использующиеся в качестве предикторов неблагоприятных ССС [107].

Широкое распространение в диагностике ИБОКА получила стресс-МРТ, позволяющая оценить перфузию миокарда. Количественная МРТ была предложена в качестве новой методики оценки микрососудистой дисфункции посредством количественной и полуколичественной оценки скорости миокардиального кровотока, оцененной в фазу покоя и в фазу стресса при помощи введения вазодилаторного вещества при первом прохождении гадолиния. Также этот метод обладает высоким пространственным разрешением, позволяющим оценить трансмуральную перфузию, в отсутствие ионизирующего облучения, но несмотря на свои преимущества, проведение данного исследования возможно только в экспертных центрах и ограничено стоимостью и противопоказаниями со стороны пациента с определенными состояниями [54].

С учетом высокой чувствительности и специфичности КТ-КАГ в определении обструктивной и необструктивной формы поражения КА, целесообразным является дополнить этот метод изучением перфузии миокарда ЛЖ с фармакологической пробой АТФ как вазодилатора, что при одномоментном использовании повысит эффективность диагностического метода и снизит экономическую составляющую в диагностике ИБС, за счет исключения традиционного многоступенчатого неинвазивного обследования пациента с

вероятной ИБС. Таким образом, объемная КТ сердца является перспективным методом, который нуждается в дополнительном изучении.

1.3. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий в диагностике ишемической болезни сердца

КТ-КАГ является первым неинвазивным методом в оценке анатомии КА, у пациентов с промежуточной предтестовой вероятностью и сомнительным результатом нагрузочной пробы, и может быть использован для визуализации перфузии миокарда ЛЖ, наряду с известными методами (ОФЭКТ, стресс-МРТ, ПЭТ), имеет высокое пространственное разрешение по сравнению с альтернативными методами визуализации, что также повышает точность диагностики и прогностическую ценность положительного результата [168], но одним из недостатков является уровень дозы облучения, который, тем не менее, совершенствуется благодаря технологическому прогрессу.

Крупные многоцентровые исследования, такие как PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) [49] и SCOT-HEART [168], продемонстрировали, что КТ-КАГ может быть использована для диагностики ИБС в качестве альтернативы нагрузочным пробам.

При проведении исследования необходимо отметить важность использования ЭКГ синхронизации, для устранения артефактов, возникающих в результате движения сердца. Существуют два способа ЭКГ синхронизации- проспективная и ретроспективная. В рамках проспективной синхронизации в определенную фазу сердечного цикла происходит последовательность срезов, а волна R служит триггером включения рентгеновской трубки. Интервал задержки дыхания выбирается таким образом, чтобы сканирование совпадало с диастолической фазой (обычно от 60 до 80 %), учитывая ЧСС. И наоборот, ретроспективная синхронизация предполагает одновременное сканирование и запись ЭКГ. Затем из всего набора полученных данных, происходит реконструкция

изображений, соответствующие заранее установленной фазе сердечного цикла. Для получения высококачественных изображений с помощью КТ необходимо соблюдение следующих условий: способность к задержке дыхания, что позволяет снизить вероятность артерфактов; наличие синусового ритма с оптимальной частотой в пределах 60-65 уд/мин, а при фибрилляции предсердий имеется шанс получить размытость изображений из-за изменений временных интервалов между сокращениями сердца; отсутствие ожирения, так как избыточный вес может затруднить проникновение рентгеновских лучей и снизить качество изображения, и потребоваться более высокая доза облучения [8].

Традиционно анатомическая оценка КА осуществлялась при помощи инвазивной КАГ, в настоящее время КТ-КАГ является важным инструментом для исключения обструктивной ИБС [1]. Однако, только на основании анатомической оценки КА не будет четкого понимания о функциональной значимости имеющихся изменений, очевидным является, что дополнение КТ-КАГ оценкой перфузии миокарда ЛЖ позволит окончательно определить диагностические критерии ишемии в рамках одного исследования.

Стресс-перфузионная объемная компьютерная томография в оценке перфузии миокарда левого желудочка

Визуализация перфузии миокарда – это неинвазивный метод, который играет неотъемлемую роль в диагностике и лечении ИБС.

В отличие от радиофармпрепаратов, используемых в ядерной кардиологии, контрастное вещество, используемое при КТП, не захватывается клетками миокарда. Поэтому стоит обратить внимание, что термин «перфузия» использующийся в контексте данной работы подразумевает собой оценку кровоснабжения миокарда ЛЖ, изучаемого при первом прохождении РКП, во время которого концентрация контраста максимальная [28].

Ранее оценка перфузии миокарда ЛЖ методом объемной КТ оценивалась у пациентов со стенокардией при обструктивной ИБС, однако в настоящее время данная методика также может использоваться в оценке МСД [41].

Изначально считалось, что существенное влияние на перфузию миокарда ЛЖ оказывает только значимые изменения эпикардальных КА, в настоящее время доказана роль сопротивления дистального сосудистого русла и эндотелиальная функция [164].

Для повышения специфичности и положительной прогностической ценности КТ-КАГ была внедрена объемная КТ, позволяющая объединить анатомическую и функциональную оценку в один диагностический этап.

Комбинация КТ-КАГ + объемная КТ сердца продемонстрировала высокую чувствительность и специфичность в выявлении ишемии миокарда ЛЖ при обструктивном поражении КА в многоцентровом международном проспективном исследовании CORE320 в котором участвовало 8 стран, 16 центров, 381 пациент. Целью исследования было оценить точность комбинации КТ-КАГ и перфузионной КТ в идентификации стенозов КА ≥ 50 %, вызывающих ДП миокарда ЛЖ. Всем пациентам проводили ОФЭКТ сердца, инвазивную КАГ, объемная КТ сердца на фоне введения аденозина, КТ-КАГ [123].

Преимущества объемной КТ включают ее высокое пространственное разрешение и линейную зависимость между ослаблением плотности изображения, измеряемым в единицах Хаунсфилда, и концентрацией контрастного вещества в миокарде. Таким образом, перфузию миокарда можно, в принципе, измерить количественно и/или полуколичественно. Полученные изображения при перфузионной КТ должны интерпретироваться по короткой, вертикальной и горизонтальной осям, с использованием узкой ширины окна и настроек уровня (W200 – 300/L100 – 150) и средней толщины среза от 3 до 5 мм. Дефекты, необходимо подтвердить, как минимум в двух проекциях [120].

Перфузия миокарда может быть оценена при КТ с помощью статического или динамического сканирования [45].

В метаанализе проведенном М. Sørgaard и соавторами 2016 г., показано, что статическая объемная КТ имеет высокую чувствительность (85 %) для обнаружения ишемии миокарда, особенно в сочетании с КТ-КАГ [180].

В настоящее время для оценки перфузии миокарда ЛЖ используются широкодетекторные томографы, имеющие количество рядов детекторов не менее 250, что позволяет получить изображения всей области сердца за один сердечный цикл без движения стола. Статическая визуализация сердца определяется при первом прохождении РКП через миокард ЛЖ и дает возможность получить изображение миокарда за один момент времени. Оценка ДП является качественной и полуколичественной. ДП визуально определяются как участки относительной гипоперфузии миокарда, содержащие меньшую концентрацию РКП, и на изображении определяются как области низкой рентгеновской плотности [69]. Контрастное усиление миокарда увеличивается пропорционально концентрации йода, поэтому ДП проявляются как гиподенсная область по сравнению с неизменной областью миокарда, где перфузия не нарушена [8].

КТП в статистическом режиме позволяет дифференцировать субэндокардиальную зону миокарда ЛЖ, определить снижение перфузии в этой области. Полуколичественная оценка перфузии миокарда выражается как КТП, и определяется автоматически за счет программного обеспечения для постобработки в виде цветового картирования. Использование КТП в статической объемной КТ значительно повышает точность диагностики по сравнению с другими методами [159]. За нарушение перфузии принимается значение КТП менее 0,99 [67]. Рабочие станции с расширенной постобработкой позволяют преобразовать полученные данные о перфузии миокарда ЛЖ и представить в виде 17 - сегментной полярной карты в соответствии с классификацией Американской кардиологической ассоциации [8].

Необходимо проводить многофазные реконструкции перфузии миокарда ЛЖ, чтобы лучше различать артефакты и истинные ДП. Артефакты могут влиять только на одну сердечную фазу, тогда как истинные ДП должны сохраняться на протяжении всего сердечного цикла [45]. Артефакты могут вызывать ложные ДП

миокарда в определенных сегментах миокарда, чаще всего это базальный сегмент в нижне-перегородочной стенке и апикальные сегменты.

Чтобы дифференцировать преходящие и фиксированные ДП миокарда, необходимо проведение исследования в два этапа – покой/нагрузка [9]. В результате статического сканирования на этапе покоя возможно получить полную характеристику КА, что позволяет уменьшить время исследования и уровень лучевой нагрузки.

Современные КТ-сканеры позволяют проводить динамическую КТ-визуализацию всего сердца и рассчитывать количественные показатели перфузии миокарда путем последовательного получения серии КТ-изображений после введения РКП. Данные, полученные с помощью динамической компьютерной перфузии, позволяют количественно определить плотность контраста в миокарде ЛЖ, а также рассчитать объемную скорость кровотока. Эта методология продемонстрировала значительную чувствительность при определении ишемии миокарда ЛЖ. Для динамической объемной КТ доступно получение как полуколичественных, так и количественных показателей. Количественный анализ обеспечивает получение данных о параметрах миокардиального кровотока [170, 35], а на основании этого можно также судить о микрососудистой функции [36].

Диагностическая точность динамической КТ в одновременной оценке анатомии и функции сопоставима с другими неинвазивными методами перфузии, такими как стресс-МРТ, ПЭТ для диагностики ишемии [158]. Если учитывать воздействие ионизирующего облучения, то предпочтение отдается статической перфузионной КТ, а не динамической.

В исследовании Г. Н. Соболевой и соавторов 2020 г., продемонстрирована высокая чувствительность 95 % и специфичность 84,91 % статической объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ в верификации ИБС, а также определены полуколичественные критерии ишемии миокарда ЛЖ [9].

Таким образом, объемная КТ сердца с АТФ технически осуществима и может различать здоровый и пораженный миокард. Этот метод позволяет проводить визуальную и полуколичественную оценку параметров перфузии

аналогично МРТ. Эти результаты могут дополнительно подчеркнуть потенциал объемной КТ для интегративной визуализации всех соответствующих аспектов ишемической болезни сердца, включая морфологию КА, функцию сердца, перфузию с помощью одного метода.

Многочисленные клинические исследования, в том числе экспериментальные, одно- и многоцентровые, показали диагностическую точность объемной КТ в выявлении стеноза КА и связанную с ним нарушение перфузии миокарда в сравнении с другими методами [50, 154, 85, 198, 195, 186].

Также продемонстрирована клиническая ценность КТ-КАГ в сочетании с объемной КТ по сравнению со стандартными тестами для диагностики пациентов с болью в груди [181, 121].

В многоцентровом исследовании SPECT (Single-photon emission computed tomography), где было включено 92 пациента, и всем проводилась объемная КТ и стресс-МРТ с аденозином или регаденозоном, была продемонстрирована диагностическая эффективность объемной КТ, сопоставимая с стресс-МРТ в выявлении ИБС. Эталонными стандартами были комбинированная количественная КТ-КАГ и ОФЭКТ [162].

Динамическая КТ в сочетании с КТ-КАГ стала идеальным подходом для диагностики гемодинамически значимых стенозов и сокращения проведения дополнительных инвазивных процедур [116, 153].

В дополнение к вышеуказанным преимуществам, стратегия под руководством объемной КТ + КТ-КАГ также была полезна для оценки ишемии при ИБОКА [197].

Объемная КТ имеет сопоставимую диагностическую точность в диагностике ишемии миокарда в сравнении с инвазивным определением ФРК [186, 154].

В работе J. Inácio и соавторов 2022 г. показано, что объемная КТ обладает высокой чувствительностью и общей точностью в диагностике ИБС с использованием в качестве эталонного стандарта ПЭТ/КТ [82].

В метаанализе динамическая объемная КТ имеет более высокую чувствительность (85 %, 72 %, соответственно), но более низкую специфичность (81 %, 90 %) по сравнению со статической КТ, однако крупных сравнительных исследований не проводилось [39, 45].

Продолжаются более крупные исследования PERFUSERCT, CTP-PRO по оценке эффективности объемной КТ в диагностике ишемии миокарда и влияния ее на прогноз.

Доза облучения для полных статических исследований сильно варьирует в зависимости от конкретного протокола, и в среднем составляет 12 мЗв [170], также на дозу облучения могут влиять многие факторы, такие как биометрические параметры пациента ИМТ, ЧСС и тип оборудования КТ. КТ-сканеры последнего поколения обеспечивают более эффективный подход к визуализации и имеют более низкие дозы радиации [185].

Благодаря своей неинвазивности и хорошей воспроизводимости перфузионная КТ представляет собой перспективный инструмент для оценки эффективности терапии у пациентов с ИБС. Применение в качестве фармакологического агента АТФ, еще раз демонстрирует эффективность и безопасность.

В современных рекомендациях КТ описан как метод диагностики атеросклероза КА, но не разработано место объемной КТ сердца как метода диагностики ишемии миокарда.

1.4. Фармакологические вазодилататоры применяемые для диагностики ишемии миокарда левого желудочка

Существуют две стратегии стресс-тестирования. Наиболее распространенной и физиологичной является проведение нагрузочных проб. Вторая методика проводится за счет использования фармакологических препаратов. В мировой клинической практике наиболее часто в качестве

стрессовых агентов используются следующие вазодилататоры – аденозин, регаденозон, дипиридамо́л, реже добу́тамин [7].

Аденозин – это пуриновое нуклеозидное основание, наиболее часто встречающееся в молекуле аденозинтрифосфата, принимающее участие в общем метаболизме [165]. Аденозин, как фармакологический препарат оказывает свое действие при помощи активации пуринергических аденозиновых рецепторов, расположенных во многих органах. Samsel и соавторы описывают четыре типа аденозиновых рецепторов: A1, A2A, A2B и A3, влияющих на иммунную, нервную, кровеносную, дыхательную и мочевыделительную системы. Дипиридамо́л является непрямым агонистом аденозина. Он косвенно увеличивает перфузию миокарда, ингибируя деградацию циклического аденозинмонофосфата и тем самым блокирует клеточный обратный захват эндогенного аденозина. В последствии концентрация циркулирующего аденозина увеличивается в 3 – 4 раза, в дальнейшем повышается выработка циклического аденозинмонофосфата, что приводит к расслаблению гладких мышц сосудов, вызывая вазодилатацию и увеличивая перфузию миокарда в 3,8 – 7 раз [74]. Регаденозон – это селективный агонист рецепторов A2A, вызывающий коронарную вазодилатацию. Селективное действие позволяет избежать активации других аденозиновых рецепторов, вызывающих побочные эффекты, в результате отмечается лучшая переносимость, по сравнению с аденозином. Регаденозон прост в использовании, вводится внутривенно в виде болюса с одинаковой дозой всем пациентам, без расчета массы тела [90]. Добута́мин – синтетический катехоламин с положительным инотропным и хронотропным эффектом, который увеличивает потребность миокарда в кислороде.

В нашей стране в качестве вазодилататора применяется АТФ, также за счет своей доступности и экономичности применяется в Китае и других странах Азиатско-Тихоокеанского региона по сравнению с другими стрессовыми агентами [7].

Целью стресс-теста является индукция ишемии у пациентов с признаками ИБС. За счет развития вазодилатации КА возникает ишемия миокарда,

посредством механизма, называемого коронарным обкрадыванием [78]. Все стрессовые вазодилататоры имитируют физическую нагрузку для сердца.

Внутривенно вводимый АТФ последовательно метаболизируется в аденозиндифосфат, аденозинмонофосфат и аденозин. Таким образом, с физиологической точки зрения сосудорасширяющие эффекты АТФ аналогичны эффектам аденозина, который активирует рецепторы A1 и A2 [157]. АТФ, как и аденозин имеет быстрое начало действия. Что касается продолжительности сосудорасширяющего эффекта, АТФ обладает немного более длительным периодом полураспада, чем аденозин (20 с против 1 с) [88].

Противопоказаниями для введения АТФ являются: острый коронарный синдром, бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени, тяжелая сердечная недостаточность III или IV ф.к., высокое систолическое АД (≥ 180 мм рт. ст.) или низкое АД (≤ 60 мм рт. ст.) [8].

С помощью внутривенного шприцевого инфузионного дозатора вводится 1 % раствор АТФ в течение 5 мин с постоянной скоростью 0,16 мг/кг/мин до достижения гемодинамической реакции в виде увеличения ЧСС более 10 уд/мин, снижения артериального давления более 10 мм рт.ст. [93]. Инфузия АТФ удовлетворительно переносится пациентами. Часто возникают некоторые нежелательные эффекты, такие как дискомфорт в груди, головная боль, нехватка воздуха, чувство жара, ощущение учащенного сердцебиения. Данные эффекты носят невыраженный характер и быстро купируются после прекращения инфузии. А в случае развития крайне неблагоприятных побочных реакций вводится антагонист аденозиновых рецепторов – аминофиллин.

Исследования, проведенные в области ядерной медицины, установили роль АТФ в выявлении ишемической болезни сердца. В исследовании, проведенном для оценки диагностической точности визуализации перфузии миокарда с использованием АТФ и таллия-201 по сравнению с традиционной КАГ, М. Miyagawa и соавторы 1995 г. в своем исследовании получили чувствительность 88 % и специфичность 80 % для выявления ИБС [137].

В аналогичном исследовании Juergens К. и соавторы проведена оценка безопасности и определения диагностической точности фармакологического стресса с помощью однофотонной эмиссионной КТ с $^{99\text{m}}$ -Technetium-MIBI ($^{99\text{m}}$ -Tc-MIBI-SPECT) с использованием АТФ у пациентов с подозрением на ИБС [91]. В работе Н. Kong и соавторов 2023 г. показано, что АТФ является безопасным и мощным вазодилататором, который может использоваться при стресс-МРТ [105].

В работе А. Минасян и соавторов 2020 г., также была доказана высокая эффективность и безопасность применения пробы с АТФ при проведении объемной КТ сердца [9].

В заключение, важно отметить, что АТФ является эффективным коронарным вазодилататором, который можно безопасно использовать для проведения объемной КТ сердца.

1.5. Лечение необструктивной формы ишемической болезни сердца

«ИБОКА все чаще признается значимой причиной стенокардии, ремоделирования миокарда, и в конечном итоге сердечной недостаточности [48]. Необходимо определить каковы терапевтические стратегии, которые могут воздействовать на эндотелиальную дисфункцию и улучшить прогноз у пациентов с МСД. Обоснован стратифицированный подход к лечению ИБОКА для оценки краткосрочного и долгосрочного прогноза у этих пациентов, изменение образа жизни, контроль факторов риска, что играет важную роль в снижении ССС и улучшении прогноза пациентов. В актуальных рекомендациях Российского кардиологического общества и ЕОК по ИБС представлен алгоритм терапевтического лечения ИБОКА. Лечение традиционных факторов риска ССЗ, гипертензии, дислипидемии, курения и диабета должно осуществляться в соответствии с клиническими [1].

Пациентам, у которых диагноз ИБОКА установлен на основании сниженного РКК и/или высокого ИМСС, следует рассмотреть возможность

назначения в качестве терапии первой линии бета-адреноблокаторы, с последующим добавлением к терапии блокаторов кальциевых каналов, при недостаточном эффекте рассмотреть возможность использования терапии второй линии никорандила и ранолазина. Пациентам у которых преобладает МВС в качестве терапии первой линии, следует использовать блокаторы кальциевых каналов с последующим применением ранолазина [128].

Также бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, никорандил и статины, были эффективны, в основном в отношении частоты приступов стенокардии. Метформин и триметазидин существенно не улучшили симптомы [190].

Использование низких доз трициклических антидепрессантов, может помочь уменьшить интенсивность симптомов [94].

Одновременное использование как короткодействующих нитратов, так и БКК (дигидропиридиновых и недигидропиридиновых) эффективно для лечения активных спазмов, предотвращения рецидивирования симптомов и аритмий, а также снижения смертности. Когда стенокардия рефрактерна к короткодействующим нитратам, нитраты длительного действия могут обеспечить симптоматическое облегчение [62]. Однако, нитраты длительного действия при МСД часто неэффективны, плохо переносятся и могут усугублять симптомы у пациентов с микрососудистой дисфункцией из-за эффекта обкрадывания [135].

Польза аспирина менее убедительна, и его использование должно быть индивидуальным, принимая во внимание факторы риска пациента. Ингибиторы тромбосана А₂ могут предотвратить неблагоприятные исходы у пациентов с ИБОКА, вероятно, это происходит за счет механизма ингибирования тромбосана А₂, приводящего к микрососудистой защите от окислительного повреждения и снижению ингибирования тромбоцитов [24]. В отечественных рекомендациях имеются указания о необходимости применения антиагрегантной терапии. В обновленных рекомендациях европейского общества кардиологов по хроническому коронарному синдрому значение аспирина определено только у пациентов с обструктивной формой ИБС. В некоторых работах имеются данные о том, что низкие дозы аспирина также эффективны при лечении коронарного

вазоспазма, за счет ингибирования вазоконстрикции, опосредованной тромбоксаном-A₂, однако большие дозы могут ухудшить вазоспазмы за счет ингибирования простаглицлина [84].

Также имеются данные о преимуществах применения цилостазола и никорандила (модулятора АТФ-чувствительных калиевых каналов с нитратоподобными свойствами) у пациентов с вазоспазмом [25].

Исследование CorCTCA (Coronary Microvascular Function and CT Coronary Angiogram) продолжается и поможет выяснить распространенность и клиническую значимость ИБОКА, когда стандартная помощь основана на КТ-КАГ [176].

CorMicA (CORonary MICrovascular Angina) было рандомизированным, контролируемым, слепым клиническим исследованием, в котором изучалась эффективность стратифицированного медицинского ведения по сравнению с обычным лечением пациентов со стенокардией без обструктивного эпикардального коронарного заболевания. Средний возраст участников исследования составил 61 год, и большинство из них были женщинами (73,5 %). В целом, МСС была выявлена у 52 % пациентов, коронарный спазм был выявлен у 20 %, а смешанный эндотип определялся у 17 %, при этом у оставшихся 11 % не было выявлено никакой различимой этиологии. Хотя до рандомизации у 60 – 65 % пациентов предполагалась некардиальная боль в груди, результаты инвазивного тестирования функции коронарных осудов повысили диагностическую достоверность, сократили количество пациентов, которым был некорректно поставлен диагноз некардиальной боли в груди, и повлияли на терапию у подавляющего большинства пациентов в группе вмешательства. Данное исследование, продемонстрировало, что точная диагностика основной этиологии стенокардии (микрососудистой или вазоспастической) с помощью инвазивной коронарной функциональной ангиографии с последующей стратегией таргетного лечения привела к улучшению клинических результатов [58].

Единственными препаратами, которые, как было показано, улучшают МСД, являются ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, статины, которые, как было показано, улучшают РКК и функцию эндотелия [106, 75].

Применение бета-адреноблокаторов приводит к улучшению симптомов стенокардии за счет увеличения РКК у пациентов с ИБОКА [129].

В рандомизированном плацебо контролируемом исследовании EDIT-CMD (Efficacy of Diltiazem to Improve Coronary Vasomotor Dysfunction in ANOCA) проводилась оценка эффективности и безопасности дилтиазема у пациентов с ИБОКА, результаты показали, что через 6 недель приема дилтиазема по сравнению с плацебо, не отмечалось существенного улучшения в отношении симптомов и КЖ, но привело к снижению выраженности эпикардального спазма. [87].

Повышенный диастолический тонус, наблюдаемый при диастолической дисфункции, может усугублять МСД за счет увеличения микрососудистого сопротивления. Ранолазин воздействует на внутриклеточную перегрузку кальцием, улучшая диастолическую функцию наряду с МСД [184].

Веригигуат повышает внутриклеточные уровни цГМФ, вызывая вазодилатацию и ингибирование расслабления гладких мышц и, следовательно, перспективен в лечение МСС [147].

Недавние исследования показывают, что существуют генетические мутации в пути эндотелина-1, которые могут повышать уровни эндотелина-1 в кровотоке. Этот мощный сосудосуживающий пептид связан с коронарной микрососудистой дисфункцией. В продолжающемся исследовании PRIZE (PRecision medicine with ZibotEntan in microvascular angina) изучается эффективность зиботентана у пациентов с МСС [61].

В работе Huang и соавторы 2023 г., показано, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа улучшают функцию сосудов микроциркуляторного русла у мышей, снижают уровень активных форм кислорода, и увеличивают доступность эндотелиального оксида азота [80].

Помимо медикаментозного лечения, необходима модификация образа жизни, включая отказ от курения, ограничение чрезмерного психоэмоционального перенапряжения, регулярные аэробные физические нагрузки, достижение целевых значений артериальной гипертензии, ИМТ, показателей липидного спектра, глюкозы [58, 177].

Кардиореабилитация показана всем пациентам и играет существенную роль в улучшении вазодилатации и потенциальном росте новых микрососудов [108].

Усиленная внешняя контрпульсация является неинвазивным методом лечения стенокардии, который включает наложение внешних надувных манжет на нижние конечности для увеличения притока крови к сосудистой сети и является потенциальным терапевтическим вариантом при рефрактерной стенокардии, включая пациентов с микрососудистой дисфункцией [201].

Исследование WARRIOR (The Women's IschemiA TRial to Reduce Events In Non-ObstRuctive CAD), предоставит важные данные о влиянии медикаментозной терапии, включающей аспирин, высокоинтенсивную дозу статинов, максимально переносимой дозы иАПФ на развитие неблагоприятных ССС у пациентов с ИБОКА [76]. В настоящее время в клинических испытаниях изучаются новые терапевтические препараты – доноры оксида азота, митохондриальная таргетная терапия, противовоспалительные средства, терапия стволовыми клетками и генная терапия.

«В мировой литературе данных по оценке стресс-перфузионной МСКТ сердца в возможностях определения перфузии миокарда ЛЖ на фоне проводимой оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с ИБС при необструктивном поражении КА нет. В связи с чем мы сочли целесообразным оценить динамику изменения перфузии миокарда ЛЖ методом объемной КТ с АТФ в зависимости от характера медикаментозной терапии, КЖ, факторов риска у пациентов с ИБОКА в течение длительного времени» [5].

По результатам исследования CorMica было доказано, что неблагоприятные события уменьшаются при условии подбора терапии под контролем РКК. Однако, эта инвазивная методика трудновыполнима в рутинной клинической практике так как представляется трудоемким и затратным процессом, а также не всегда выполнимым ввиду отсутствия специального оборудования, в связи с чем целесообразно разработать и внедрить в практику более доступные методы диагностики ИБОКА.

1.6. Заключение

Ранее не было представлено данных о возможности применения метода в оценке эффективности диагностики и лечения ИБОКА. Таким образом, с учетом представленных данных, актуальным представляется изучение нарушения перфузии миокарда методом объемной КТ с АТФ в сопоставлении с клиническими проявлениями стабильной ишемической болезни сердца и характером медикаментозной терапии у пациентов с необструктивным поражением КА при длительном наблюдении, что явилось предметом изучения. Несмотря на углубленное понимание значимости проведения дальнейшего детального обследования пациентов со стенокардией при необструктивном поражении КА, аспекты лечения, прогноза и оценки эффективности лечения в динамике остаются недостаточно исследованными.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Критерии отбора пациентов

Диссертационная работа является ретро-проспективным клиническим исследованием динамики нарушения перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ в сопоставлении с клиническими проявлениями стабильной ИБС и характером медикаментозной терапии у пациентов с необструктивным поражением КА при длительном наблюдении. Исследование соответствует основным этическим принципам проведения медицинских исследований согласно Хельсинской декларации по правам человека. Право на проведение обследования и использование данных в научных целях юридически закреплялось добровольным информированным письменным согласием пациента. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на включение в исследование, проведение объемной КТ сердца с АТФ и на последующее пролонгированное наблюдение. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 284 от 28.11.2022). В отдаленном периоде повторное обследование тематических пациентов проводилось в этом же центре. Объектами исследования на разных этапах работы были 46 пациентов с ИБС при необструктивном поражении КА старше 18 лет. Сроки наблюдения соответствовали 6-летнему периоду с 2018 по 2024 гг.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Возраст старше 18 лет;
- В исследование включались пациенты, имеющие клинические показания, указывающие на вероятную ИБС, которые направлялись на проведение объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ, далее основными критериями для

продолжения в дальнейшем исследовании являлись: отсутствие обструктивного поражения КА и наличие ДП миокарда ЛЖ;

- Подписанное информированное согласие.

Критериями невключения пациентов в исследование:

- Психические расстройства;
- Беременность, кормление грудью;
- Нарушение ритма и проводимости сердца (постоянная или пароксизмальная форма фибрилляции/трепетания предсердий, синоатриальная и атриовентрикулярная блокада II – III степени, синдром слабости синусового узла, частая наджелудочковая или желудочковая экстрасистолия, синдром ВПВ);
- Острый коронарный синдром;
- Операция коронарного шунтирования в анамнезе;
- Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в предшествующий месяц до включения в исследование;
- Сердечная недостаточность II – IV функционального класса;
- Почечная недостаточность (снижение скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 мкв по формуле СКД-EPI);
- Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) в анамнезе или высокий риск развития КИН (рассчитанный по шкале Mehran);
- Гипертиреоз;
- Аллергическая реакция на йодсодержащие контрастные вещества.
- Также условием невключения были противопоказания к введению АТФ:
- Синусовая брадикардия менее 50 уд/мин;
- Атриовентрикулярная блокада II – III степени;
- Артериальная гипотония с уровнем АД менее 90/60 мм рт.ст.;
- Хронический бронхообструктивный синдром;
- Отказ пациента от проведения исследования.

2.2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

«В период с 2018 по 2022 гг. ста пациентам с подтвержденной ИБС проведен была проведена объемная КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ, совмещенная с КТ-КАГ в НИИ клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии», затем из них отобрана выборка, состоящая из 50 пациентов с выявленными ДП миокарда ЛЖ и необструктивным поражением КА. Также в период с 2022 по 2023 гг. в данную когорту пациентов дополнительно было включено еще 9 человек с такими же критериями. Всем пациентам была назначена трехкомпонентная медикаментозная терапия, включающая в себя антиангинальные, гиполипидемические и антитромботические препараты. В период с 2022 по 2024 гг. 46 пациентов, включенные в исследование, повторно были госпитализированы в НМИЦК для проведения объемной КТ сердца с АТФ для оценки динамики перфузии миокарда ЛЖ, а также для оценки клинического статуса по шкале Seattle Angina Questionnaire, частоты ССС (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, повторная госпитализация по поводу стенокардии, нефатальный инсульт), динамики факторов риска атеросклероза (уровень АД, ОБХС, ХС ЛПНП, глюкозы плазмы крови, СКФ, ИМТ).

«Таким образом, в исследование на 1 точке было включено 59 пациентов, из них 46 пациентам на 2 точке выполнена объемная КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ с расчетом показателей перфузии миокарда, оценки степени стеноза КА. 13 пациентов выбыли из исследования – 2 человека в связи с выявлением онкологического заболевания, у 1 пациента развилась аллергическая реакция на йодсодержащий контрастный препарат, 10 человек отказались проходить повторное исследование» [5].

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов. Адаптировано из [5]

Параметр	Значение n (%), Ме [Q1; Q3], М (\pm SD)	
Базовые характеристики, n	59 (1 визит)	46 (2 визит)
Пол, n (%)		
женский	41 (69 %)	33 (71 %)
мужской	18 (31 %)	13 (29 %)
Возраст, лет, М (\pm SD)	53 \pm 10,9	55 \pm 11,2
Факторы риска		
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	29 [26; 31]	28 [26; 31]
Курение, n (%)	9 (15 %)	4 (9 %)
Артериальная гипертензия, n (%)	47 (80 %)	37(80 %)
сАД, мм рт.ст., Ме [Q1; Q3]	125 [118;140]	120 [115; 134]
дАД, мм рт.ст., медиана [ИКР]	80 [70; 86]	80 [70; 80]
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	13 (22 %)	10 (22 %)
Глюкоза, n (%)	5,2 [4,9; 5,7]	5 [4,8; 5,3]
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	27 (46 %)	21 (46 %)
Гиперлипидемия, n (%)	28 (48 %)	27 (59 %)
ОБХС, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	5,09 [3,93; 5,7]	3,95[3,51; 5,61]
ХС ЛПНП, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	2,9 [1,8; 3,5]	2,1 [1,58; 3,5]
Триглицериды, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	1,19 [0,91;1,7]	1,13 [0,91; 1,9]
СКФ по формуле CRD-EPI, мл/мин/1,73м ² , Ме [Q1;Q3]	88 [81,5; 100]	90,5 [81,25; 99,7]
Функциональный класс стенокардии:		
- I	8 (14 %)	15 (33 %)
- II	42 (72 %)	25 (56 %)
- III-IV	6 (10 %)	4 (9 %)
- безболевого ишемия	2 (3 %)	1 (2 %)

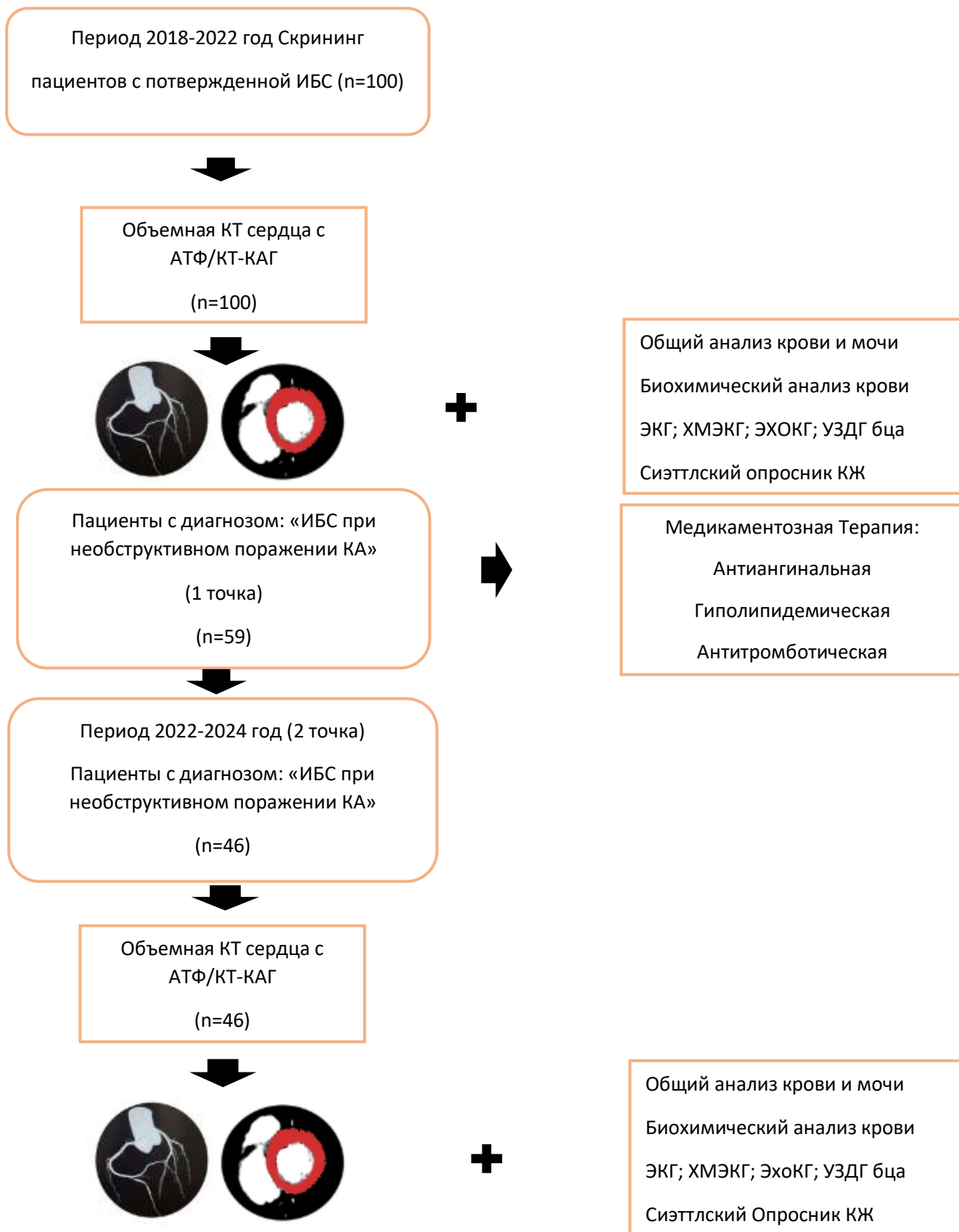
Продолжение таблицы 1

Базовые характеристики, n	59 (1 визит)	46 (2 визит)
Клиника стенокардии, n (%)		
- типичная	37 (63 %)	27 (57 %)
- атипичная	12 (20 %)	13 (28 %)
- эквивалент стенокардии	6 (10 %)	5 (11 %)
- безболевого ишемия	3 (5 %)	1 (2 %)
- неангинальная	1 (2 %)	1 (2 %)
Коронарные артерии, n (%)		
- интактные	43 (73 %)	28 (62 %)
- начальные изменения (стенозы менее 50%)	16 (27 %)	14 (31 %)
- пограничные изменения (стенозы 50% – 70%)	-	5 (11 %)
Качество жизни, n (%)		
- ежедневная стенокардия	3 (6 %)	2 (4 %)
- еженедельная стенокардия	13 (24 %)	5 (11 %)
- ежемесячная стенокардия	27 (51 %)	28 (61 %)
- отсутствие стенокардии	10 (19 %)	11 (24 %)
Трехкомпонентная медикаментозная терапия, n (%)		
- антиангинальная	37 (63 %)	39 (85 %)
- гиполипидемическая	29 (50 %)	35 (76 %)
- антитромботическая	27 (45 %)	35 (76 %)
n	59	46
Количество сегментов с ДП, Me [Q1; Q3]	4 [3; 7]	4 [3; 8]
n	57	46
КТП в фазу покоя, M ± SD	1,16 ± 0,08	1,16 ± 0,06
КТП в фазу стресса, M ± SD	0,90 ± 0,06	0,92 ± 0,08

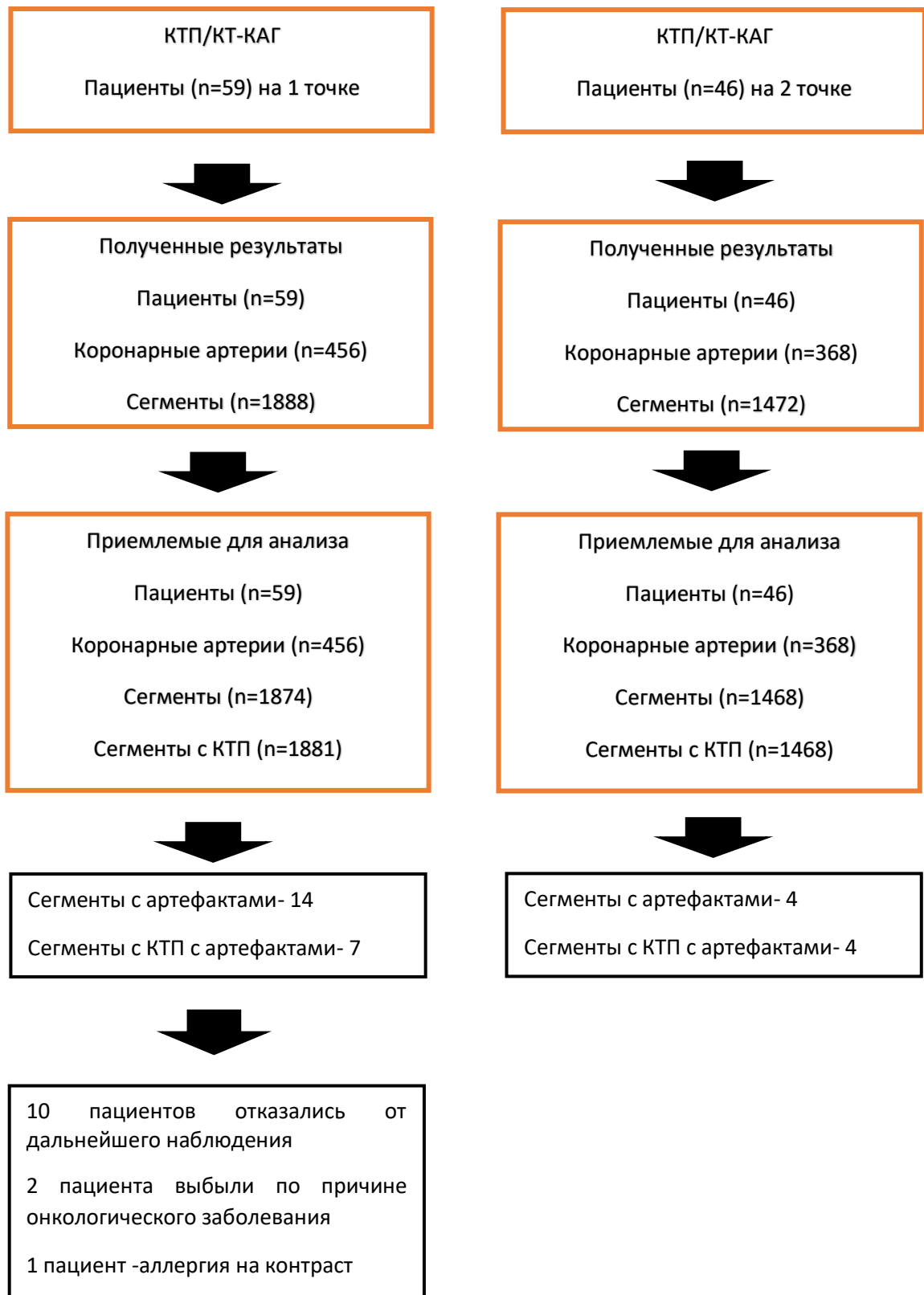
Примечание: ДП – дефект перфузии; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление; КТП – коэффициент трансмуральной перфузии; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОбХС – общий холестерин, ХМЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиографии; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, данные представлены как M (± SD) – стандартное отклонение, Me – медиана [Q1; Q3] – интерквартильный размах, SAQ – Сизтлский опросник стенокардии, n – абсолютное число пациентов и (%) – от общего числа.

2.3. Дизайн исследования

В соответствии с установленным протоколом все пациенты, проходили полный спектр обследований, который включал в себя сбор анамнеза, оценку факторов риска развития ССО (АГ, дислипидемия, отягощенная наследственность по ССЗ, СД, курение, ожирение, хроническая болезнь почек и др.), анализ медикаментозной терапии (принимаемые препараты, дозировки и продолжительность приема), общий осмотр, оценку лабораторных параметров (общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, липидограмма), оценку инструментальных исследований – ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, объемную КТ сердца с АТФ, КТ-КАГ, на основании раннего разработанного протокола, инвазивную КАГ при необходимости. Оценка КЖ проводилась при помощи опросника Seattle Angina Questionnaire (SAQ). После установления диагноза «ИБС при необструктивном поражении коронарных артерий» всем пациентам лечащим врачом была назначена трехкомпонентная медикаментозная (гиполипидемическая, антитромботическая, антиангинальная) терапия. Антиангинальные препараты подбирались эмпирическим путем, с учетом индивидуальных характеристик пациентов. Было рекомендовано модификация образа жизни, коррекция модифицирующих факторов риска (физическая активность, отказ от курения, снижение веса с достижением целевых параметров ИМТ, контроль уровня АД и липидного спектра с достижением целевых значений). По истечении периода наблюдения, длительность от 2 до 6 лет, основными результативными признаками, служили индексные показатели перфузии миокарда ЛЖ, динамика факторов риска атеросклероза (уровень АД, липидного спектра, глюкозы, СКФ, ИМТ), оценка клинического статуса по шкале SAQ, частота ССС (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, повторная госпитализация по поводу стенокардии, нефатальный инсульт).



«Рисунок 1» – Дизайн исследования



«Рисунок 2» – Схема анализа

2.4. Методы исследования

Объемная КТ сердца с АТФ проводилась в отделе томографии в НИИ клинической кардиологии им АЛ Мясникова «НМИЦ кардиологии» им. ак. Е.И. Чазова.

Всем пациентам проводилась объемная КТ сердца с АТФ с оценкой перфузии миокарда ЛЖ в покое и при нагрузке. При проведении исследования пациент находился в томографе лежа на спине. Объемная КТ сердца выполнялась натощак, с отменой антиангинальных препаратов (бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, нитратов, никорандила, ранолазина) за 2 суток, в случае необходимости пациентам были назначены короткодействующие препараты. За 24 часа до обследования было рекомендовано воздержаться от курения, а также от приема пищи и напитков, содержащих метилксантины (кофе, чай и т. д.) в течение 24 часов, ввиду того, что данные вещества являются антагонистом аденозиновых рецепторов, что может отразиться на результатах исследования. Кабинет компьютерной томографии, где проводилось исследование оснащен необходимыми устройствами и лекарственными препаратами для купирования неблагоприятных явлений в случае их развития [8].

В качестве подготовки к проведению обследования пациентам проводилось ЭКГ, ЭхоКГ, ХМЭКГ для исключения нарушения ритма и проводимости. Проводилась оценка уровня креатинина, СКФ по формуле СКД-ЕРІ для исключения противопоказаний для введения РКП.

До момента исследования с пациентом была проведена беседа о ходе исследования и возможных побочных реакциях на введение АТФ и контрастного препарата. В день исследования всем пациентам были установлены два периферических венозных катетера, один из которых находился в правой локтевой вене для введения рентгенконтрастного препарата, другой в левой – для введения 1 % раствора аденозинтрифосфата натрия с постоянной скоростью 0,16 мг/кг/мин, исходя из расчета массы тела пациента. Перед исследованием было оценено общее

состояние пациента, определены гемодинамические параметры (АД, ЧСС) с целью исключения артериальной гипертонии, бради- и тахикардии [8].

В течение всей процедуры постоянно контролировались ЭКГ, АД и ЧСС. Все пациенты систематически опрашивались об их симптомах до, в момент и после введения АТФ, и регистрировался преобладающий симптом. Кроме того, фиксировались побочные эффекты, которые могли быть связаны с нежелательным действием АТФ, такие как бронхоспазм, аритмии, атриовентрикулярная блокада, желудочковая и наджелудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков [8].

Адекватная реакция на стресс на АТФ определялась как два или более из следующих критериев: (1) ЧСС $\geq 20\%$, (2) снижение сАД давления ≥ 10 мм рт. ст., (3) наличие симптомов стресса (боль в груди, одышка, головная боль и прочее) [7].

2.4.1. Протокол проведения объемной компьютерной томографии с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом

«Исследование проводилось с использованием современного компьютерного томографа Aquilion One (Canon Medical Systems, Япония), данный томограф относится к широкодетекторным томографам, имеющий 320 рядов детекторов, позволяющего получить 640 срезов с минимальной толщиной 0,5 мм». Данный вид томографа обеспечивает объемную визуализацию на расстоянии 16 см по оси Z при каждом вращении трубки и детекторов, с помощью которых можно получить изображение всей области сердца за один сердечный цикл без движения стола, что устраняет артефакты движения, связанными с вариабельностью сердечного ритма, что значительно сокращает продолжительность исследования и снижает уровень ионизирующего облучения [8].

Объемная КТ сердца проводилась с проспективной синхронизацией с ЭКГ в фазу диастолы (70 % – 95 % RR). Расположение электродов ЭКГ осуществлялось с минимальным захватом области сканирования, чтобы избежать развития

артефактов. Также перед началом исследования с пациентами проводилось обучающие тестирование по задержке дыхания [8].

Чаще всего используются два протокола КТ, определение которых происходит от двух последовательностей получения снимков: покой/стресс и стресс/покой. Мы использовали протокол покой/нагрузка. Интервал в 15 – 20 минут между последовательностями обеспечивает оптимальное вымывание контрастного вещества. В мировой практике для оценки перфузии миокарда в качестве стрессовых агентов используются – аденозин, регаденозон, дипиридамол, в нашей стране – АТФ, который доказал свою эффективность и безопасность в предыдущих исследованиях [9].

Исследование проводилось согласно протоколу, который был разработан группой авторов, сотрудниками лаборатории ангиологии и отдела томографии ФГБУ НМИЦК («Способ диагностики ишемии миокарда методом объемной компьютерной томографии в сочетании с фармакологической пробой аденозинтрифосфатом» (RU2729030C1; 2020 г.)). Суть протокола заключается в том, что в фазу покоя в первую очередь выполняли топограммы и нативное исследование, по которому определялись верхний и нижний уровни томографирования в артериальную фазу контрастирования. Уровень начала сканирования соответствует бифуркации ствола легочной артерии, уровень окончания сканирования располагается на 1 см ниже окончания области сердца. В фазу покоя в локтевую вену болюсно с помощью автоматического инжектора вводили неионный йодсодержащий РКП в объеме от 60 до 80 мл (с концентрацией 370 мг йода/мл, со скоростью 4,5 – 5,5 мл/с) в зависимости от массы тела больного. Томографию осуществляли на фоне задержки дыхания. Спустя 20 минут от первого введения РКП проводилась вторая фаза исследования. В течение 5 минут 1 % раствор АТФ вводили в противоположную локтевую вену с помощью шприцевого инфузионного дозатора с постоянной скоростью 0,16 мг/кг/мин. Через 4 минуты от начала введения АТФ (или при появлении критериев прекращения исследования – боль в грудной клетке, отрицательная динамика ЭКГ, побочные явления), не прерывая введение АТФ, в противоположную вену болюсно вводили 60 – 80 мл

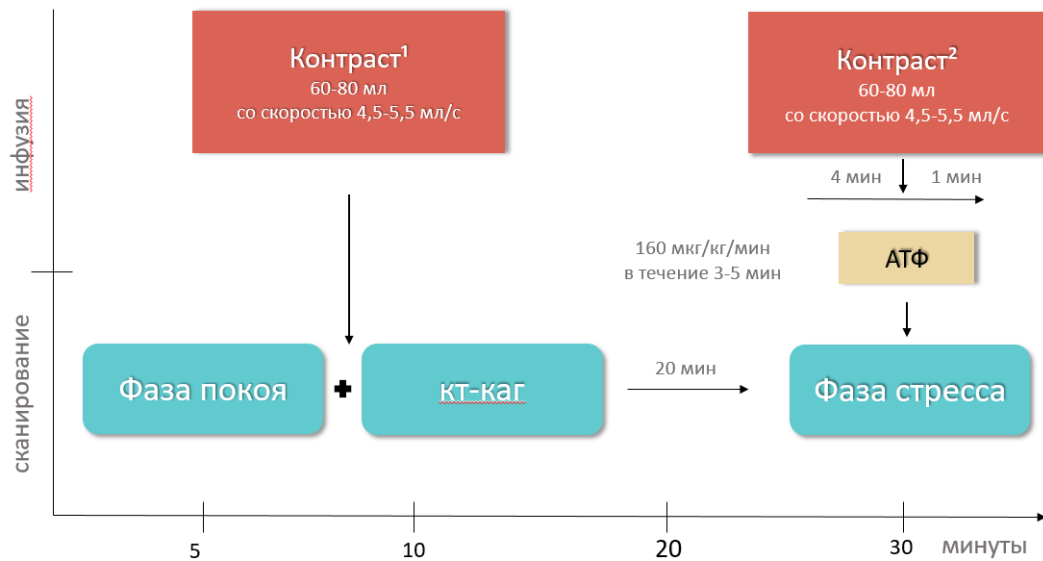
РКП с последующим промыванием периферического венозного катетера 50 мл физиологического раствора, и выполняли объемную КТ в артериальную фазу контрастирования на том же уровне, что и в фазу покоя. Самочувствие пациента оценивали в течение всего времени проведения исследования. После прекращения инфузии АТФ, не снимая пациента со стола томографа, наблюдали за ним в течение 5 минут или до восстановления исходных значений ЧСС и АД, оценивали общее самочувствие, показатели ЭКГ [9]. Протокол исследования представлен на «рисунке 3».

Параметры сканирования были следующими: коллимация детектора $320 \times 0,5$ мм; ток трубки 300 – 500 мА (в зависимости от индекса массы тела); Напряжение трубки 120 кВ, если ИМТ ≥ 25 (100 кВ, если ИМТ < 25); временное разрешение 135 мс и 75 мл контраста использовались как при КТ-ангиографии в фазу покоя, так и в фазу стресса. КТ-сканирования с проспективной ЭКГ-синхронизацией проводились в состоянии покоя и во время вазодилататорного стресса, в фазу диастолы (70 – 95 % интервала RR). В случае ЧСС > 80 уд. /мин использовалось более широкое окно сбора данных между 30 и 95 %. КТ-КАГ и объемная КТ сердца запускались в артериальную фазу на прогнозируемом пике контрастного болюса для усиления миокарда [67].

Учитывая, тот факт, что АТФ является неселективным агонистом аденозиновых рецепторов, имеется риск развития нежелательных явлений, в результате чего исследование проводилось под постоянным мониторингом ЭКГ как на мониторе, так при помощи системы «Astrocard Polysystem-4FS». Запись ЭКГ осуществлялась до введения АТФ, вовремя и после завершения инфузии [7].

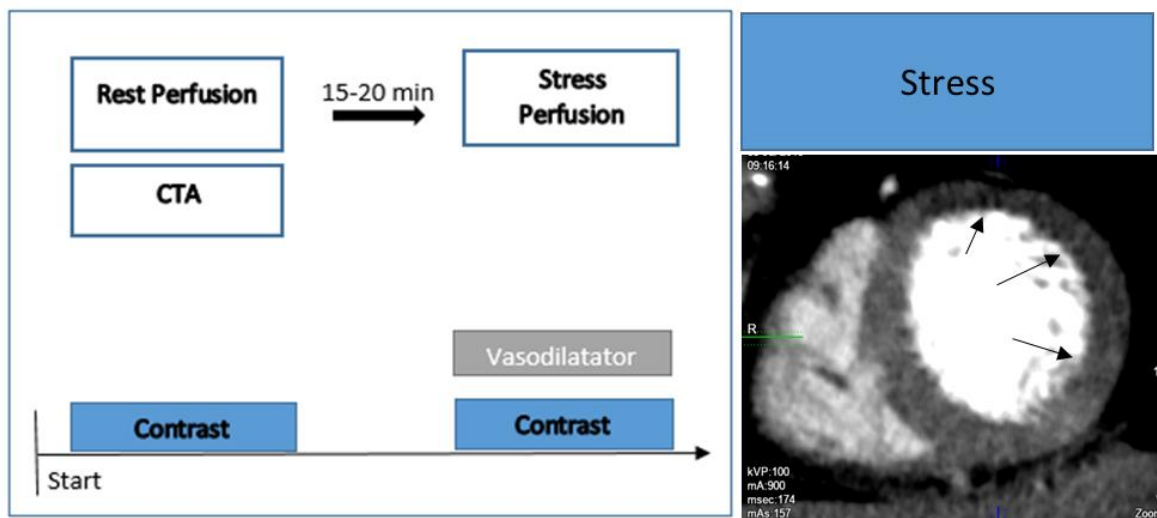
Перед каждым исследованием заранее был подготовлен 10 % раствор аминофиллина (эуфиллин), антагонист аденозиновых рецепторов, с целью купирования нежелательных реакций.

Протокол объемной КТ сердца с АТФ



«Рисунок 3» – Протокол объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат; КТ-КАГ – компьютерно-томографическая коронарная ангиография.



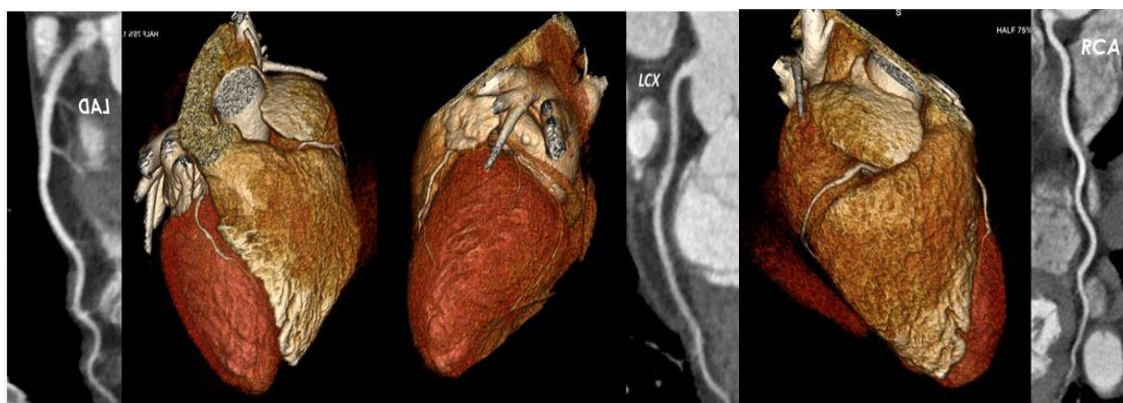
«Рисунок 4» – Протокол объемной компьютерной томографии сердца с аденозинтрифосфатом

2.4.2. Методика анализа результатов объемной компьютерной томографии с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом

Анализ изображений

На рабочей станции томографа выполнены трехмерные и мультипланарные реконструкции для оценки КА. Изображения проанализированы опытным специалистом. При анализе ангиограмм использовали стандартизированное деление КА на 15 сегментов в соответствии с принятой классификацией Американской ассоциации сердца (American Heart Association) в 1999 г. Проведена визуальная оценка состояния каждого коронарного сегмента на двух точках. КА диаметром $\geq 1,5$ мм оценивались на предмет стеноза с использованием 5-балльной шкалы сужения просвета: 0: минимальный (0 – 24 %); 1: легкий (25 – 49 %); 2: умеренный (50 – 69 %); 3: тяжелый (70 – 95 %) и 4: критический (96 % – 100 %) [8].

На «рисунке 5» представлены КТ-ангиограммы передней нисходящей артерии (ПНА), правой коронарной артерии (ПКА), огибающей артерии (ОА) с контрастированием.



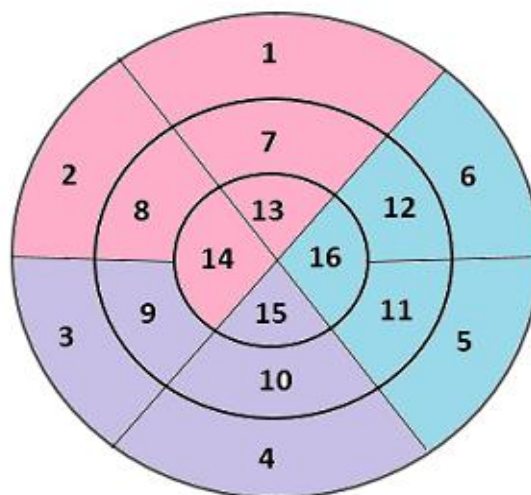
А – ПНА не изменена Б – ОА не изменена В – ПКА не изменена

«Рисунок 5» – Объемная компьютерная томография сердца, артериальная фаза контрастирования, объемная и мультипланарная реконструкция. КТ-ангиограммы ПНА (А – передняя нисходящая артерия), ОА (Б – огибающая артерия), ПКА (В – правая коронарная артерия). Неизмененные коронарные артерии.

На рабочей станции томографа оценены серии поперечных томографических срезов, полученных как в фазу покоя, так и в фазу стресса. Обработка результатов исследования проводилась с помощью специального программного пакета Vitrea Advanced на рабочей станции Vitrea Workstation [8].

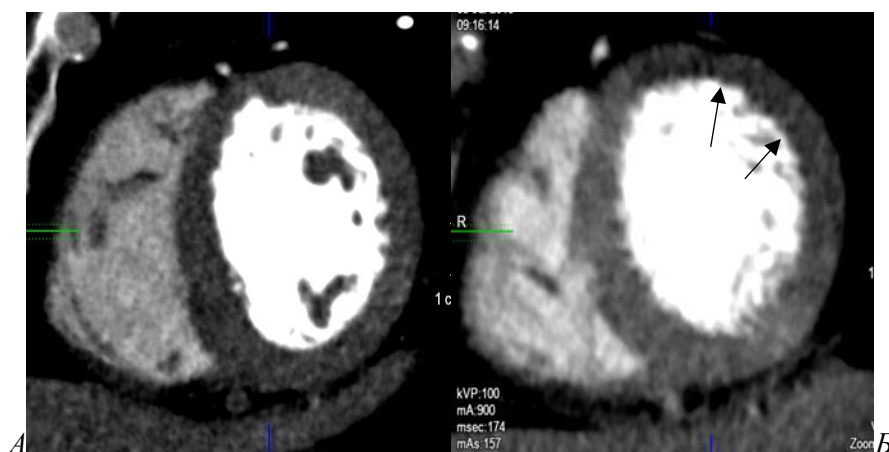
Выбирались серии изображений с наименьшим движением сердца. Отбиралась наиболее информативная серия поперечных срезов, полученных в фазу покоя, и выполнялись трехмерные и мультипланарные реконструкции для визуализации КА на всем протяжении [8].

Стенка миокарда была оценена в короткоосевых (апикальные, средние и базальные сегменты) и длинноосевых проекциях (2-, 3- и 4-камерные проекции) с толщиной среза 0,5 мм в фазу диастолы (70 % и 95 % интервала RR). Для оценки дефекта перфузии использовалась узкая ширина и уровень окна (350 W и 150 L). Каждый сегмент миокарда был соотнесен с определенной коронарной территорией в соответствии с модифицированной классификацией АНА, описанной R. Cercí и соавторами 2012 г. [40]. Интерпретация изображений проводилась в соответствии с 17-й сегментной моделью миокарда Американского Общества Кардиологов на уровне базальных, средних и верхушечных сегментов. В нашем исследовании мы использовали модифицированную модель с интерпретацией 16 сегментов, так как 17 сегмент, оценивающий непосредственно самую верхушку, включался в верхушечные сегменты (с 12 по 16) «рисунок 6». Каждый сегмент первоначально оценивался по короткой оси на наличие потенциальных артефактов, мешающие интерпретации, и в дальнейшем анализировался на наличие ДП.



«Рисунок 6» – модифицированная 17-ти сегментная модель миокарда левого желудочка

Примечание. Сегменты миокарда ЛЖ: 1 – базальный передний, 2 – базальный переднеперегородочный, 3 – базальный нижнеперегородочный, 4 – базальный нижний, 5 – базальный нижнебоковой, 6 – базальный переднебоковой, 7 – средний передний, 8 – средний переднеперегородочный, 9 – средний нижнеперегородочный, 10 – средний нижний, 11 – средний нижнебоковой, 12 – средний переднебоковой, 13 – верхушечный передний, 14 – верхушечный перегородочный, 15 – верхушечный нижний, 16 – верхушечный боковой, 17 – верхушка



«Рисунок 7» – Качественная оценка перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом в фазу покоя (А) и в фазу стресса (Б). В фазу нагрузки выявляется стресс-индуцированный дефект перфузии, расположенный в субэндокардиальной зоне миокарда левого желудочка (указан стрелками), и не определяющийся в фазу покоя

Первым этапом проводилась качественная оценка перфузии миокарда ЛЖ, где визуально определялись участки относительной гипоперфузии миокарда ЛЖ, истинный ДП отмечался не менее чем в 2-х проекциях, чаще всего более, чем в одном сегменте. Для качественного анализа использовалась визуальная оценка КТ-перфузионных изображений сердца, «рисунок 7» иллюстрирует наличие стресс-индуцированного ДП миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с пробой с АТФ. На фоне введения АТФ в артериальную фазу выявленные зоны пониженной плотности расценивались как зоны ишемии миокарда согласно принятым международным протоколам [123].

«Затем проводился полуколичественный анализ перфузии миокарда ЛЖ как в фазу покоя, так и в фазу стресса с помощью автоматических программ с определением перфузионного индекса (ПИ), КТП, отражающих коронарную гемодинамику, в том числе на уровне микроциркуляции, а также построением полярных карт в зависимости от величины ослабления рентгеновской плотности контрастированного миокарда в покое и на нагрузке с помощью программного обеспечения Vitrea Advanced на рабочей станции Vitrea Workstation. Вычисление вышеуказанных полуколичественных показателей перфузии миокарда ЛЖ проводилось согласно приведенным ниже формулам» [6].

Ослабление плотности (ОП) миокарда ЛЖ = Средняя плотность контрастированного миокарда ЛЖ (в единицах Хаунсфилда) – плотность нативного миокарда ЛЖ (в единицах Хаунсфилда),

Индекс перфузии (ИП) миокарда ЛЖ = Среднее ОП миокарда ЛЖ / Среднее ОП просвета ЛЖ,

КТП = Субэндокардиальный ИП (один сегмент в субэндокардиальном слое миокарда ЛЖ) / Субэпикардиальный ИП (весь эпикардиальный слой миокарда ЛЖ на уровне оцениваемого сегмента [8].

Перфузия миокарда ЛЖ оценивалась глобально и по сегментам на основании распределения КТП. На «рисунке 8» приведен пример качественного (визуального) и полуколичественного (по показателю КТП) выявления ДП миокарда ЛЖ в ответ на введение АТФ при КТ сердца. Пятицветная полярная карта

помогает определить выраженность ДП с помощью цветового кодирования, основанного на значениях КТП (синий – 2,5 – 0,99 нормальная перфузия; зеленый – 0,99 – 0,97 слабо выраженный; желтый – 0,97 – 0,94 умеренно выраженный; оранжевый – 0,94 – 0,60 значительно выраженный; красный – 0,60 – 0,20 перфузия отсутствует) [8].

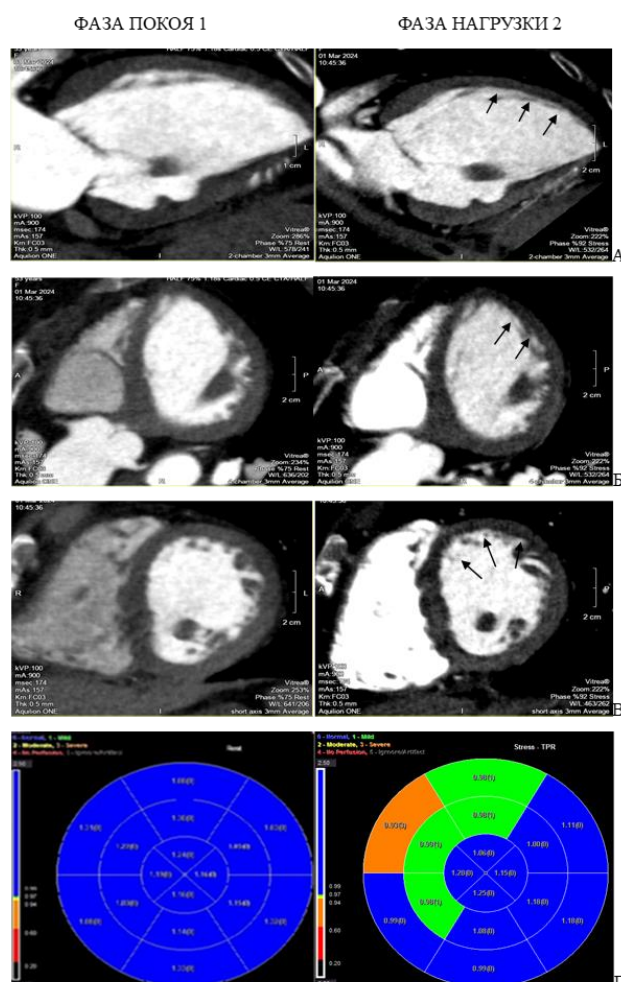
При оценке перфузии миокарда ЛЖ учитываются значения как качественного (визуально выявленные сегменты с дефектами контрастирования), так и полуколичественного (значения КТП менее 0,99) показателей, и если данные изменения отсутствуют как в фазу покоя, так и в фазу стресса, то делается вывод об отсутствии стресс-индуцированной ишемии миокарда. В случае выявленных ДП только в фазу покоя, без наличия данных изменений в фазу стресса, также дает основание полагать об отсутствии ишемии, а выявленные дефекты контрастирования принимаются за артефакты. Истинным стресс-индуцированным ДП миокарда ЛЖ принимается только изменения показателей перфузии (качественный в виде участка относительной гипоперфузии в котором КТП менее 0,99) только в фазу стресса на нескольких последовательных снимках, и отсутствие таковых в фазу покоя. Если в фазу покоя в каком-либо сегменте миокарда ЛЖ, выявляется ДП со снижением КТП менее 0,99, а на этапе нагрузки в том же сегменте ДП миокарда ЛЖ сохраняется по качественным и полуколичественным признакам, делается вывод о наличии рубцового поражения миокарда ЛЖ в этой конкретной зоне; если же в этой области КТП в покое значительно превышает КТП при стрессе и зона дефекта визуально расширяется, делают вывод о наличии преходящей ишемии миокарда ЛЖ в зоне ранее перенесенного ИМ [8].

В нашем исследовании мы представляем характеристики только преходящих ДП миокарда ЛЖ как признаков ишемии в ответ на введение АТФ. «На рисунке 8» показан пример качественного (визуального) и полуколичественного (по показателю КТП) идентификации ДП миокарда ЛЖ в ответ на введение АТФ во время проведения КТ сердца.

Высокая ЧСС, связанная с использованием стрессорных агентов, может быть причиной артефакта движения миокарда на стресс-перфузионных

изображениях, который может быть ошибочно интерпретирован как ДП. В этом случае рекомендуется анализировать стрессовые перфузионные изображения в систолическую и диастолическую фазы: истинные ДП могут сохраняться на стрессовых изображениях во все фазы сердечного цикла, от систолы до диастолы.

В статическом протоколе объемной КТ сердца просмотр изображений в нескольких фазах сердца может помочь отличить истинные ДП от артефактов движения или cone-beam артефактов [21, 193]. В отличие от истинных ДП, артефакты движения или cone-beam артефакты не соответствуют коронарным бассейнам и могут проявляться только в 1 – 2 фазах сердца.



«Рисунок 8» – Качественное и полуколичественное выявление сегментов преходящей гипоперфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом. Стрелками указаны дефекты перфузии

Примечание. 1 – фаза покоя. Изображение миокарда левого желудочка в артериальную фазу контрастирования, А – объемная компьютерная томография сердца 4-х камерная проекция, Б – объемная компьютерная томография сердца 2-х камерная проекция, В – поперечный срез сердца на уровне средних сегментов миокарда левого желудочка, Г – полярная карта распределения коэффициента трансмуральной перфузии по сегментам миокарда левого желудочка. Субэндокардиальные дефекты перфузии миокарда левого желудочка не определяются. Значение коэффициента трансмуральной перфузии во всех сегментах миокарда левого желудочка более 0,99. 2 – фаза нагрузки. Изображение миокарда левого желудочка в артериальную фазу контрастирования, А – объемная компьютерная томография сердца 4-х камерная проекция, Б – объемная компьютерная томография сердца 2-х камерная проекция, В – поперечный срез сердца на уровне средних сегментов миокарда левого желудочка, Г – полярная карта распределения коэффициента трансмуральной перфузии по сегментам миокарда левого желудочка. Определяются субэндокардиальные дефекты контрастирования базальных сегментов передней, передне-перегородочной, средних сегментов передней и нижне-перегородочной стенок миокарда левого желудочка. Значение коэффициента трансмуральной перфузии в перечисленных сегментах миокарда левого желудочка ниже 0,99.

Также на двух этапах нашего исследования всем пациентам проводилась оценка параметров суточного мониторинга ЭКГ (считали наличие депрессии сегмента ST, связанных с физической нагрузкой), ЭхоКГ, ХМЭКГ, УЗДГ брахиоцефальных артерий. Определяли связь между объемом ишемии миокарда ЛЖ и традиционными факторами риска атеросклероза (уровень ОБХс, Хс-ЛПНП, глюкозы, ИМТ, курение и т.д.) и прогностическими факторами (наследственность по ССЗ, СКФ), а также КЖ, которое оценивалось по Сиэттлскому опроснику.

2.4.3. Оценка качества жизни по Сиэттлскому опроснику стенокардии (SAQ)

Сиэттлский опросник стенокардии – это самостоятельная, специфическая для заболевания мера тяжести стенокардии, которая является действительной, воспроизводимой и чувствительной к изменениям, включающий в себя 19 вопросов относительно состояния обследуемого, которые разделяются на 5 шкал, оценивающих клинически важные аспекты стенокардии: шкала «ограничений физических нагрузок» – PL (Physical limitation), включающая первые 9 вопросов, шкала «стабильности приступов» – AS (Angina stability), соответствующая 10 вопросу опросника, шкала «частоты приступов» – AF (Angina frequency) включает

11 и 12 вопросы, шкала «удовлетворенности лечением» – TS (Treatment satisfaction) состоит из 13 – 16 вопросов, шкала «отношения к болезни» – DP (Disease perception) объединяет 17 – 19 вопросы. Анкета предназначена для самостоятельного заполнения [182]. В соответствии с кодами ответов пациентов производится расчет по формулам вычисления для каждой из шкал. КЖ по каждой из пяти рассматриваемых шкал измеряется в %, причем 0 % соответствует плохое качество жизни, а 100 % лучшее. Для оценки частоты стенокардии использовалась следующая градация: от 0 до 30 – ежедневная стенокардия, от 31 до 60 – еженедельная, от 61 до 99 – ежемесячная, и 100 – без стенокардии [7].

Радиационное облучение

Для каждого пациента, проходящего КТ-КАГ/объемной КТ, эффективная доза облучения (ЭД) рассчитывалась как произведение между произведением дозы на длину и коэффициентом преобразования для грудной клетки ($K = 0,017 \text{ мЗв/мГр} \cdot \text{см}$).

2.5. Ограничение исследования

Настоящее исследование, будучи наблюдательным по своему дизайну, обладает спектром присущих такому методологическому подходу ограничений, в частности отсутствие рандомизации. Дополнительно к этому следует отметить ряд не менее важных ограничений – одноцентровой дизайн, относительно небольшой размер выборки, ограниченный период наблюдения, отсутствие активного вмешательства исследователя, в период между двумя этапами обследования отсутствовал систематический мониторинг состояния пациентов, не проводилась оценка динамики их клинического статуса, и соответственно, оптимизация дозировок лекарственных препаратов. Также, учитывая ретро-проспективный дизайн и долгий период проведения исследования могло повлиять на режим

лечения на фоне изменяющихся рекомендаций/стандартов, тем не менее набор пациентов проводился согласно протоколу одним и тем же главным исследователем, критерии включения в проспективную часть исследования были идентичны для ретроспективного, препараты были одних и тех же классов. Объемная КТ сердца обладает неоспоримыми преимуществами в визуализации анатомических структур, однако, его использование сопряжено с ионизирующим излучением, что также накладывает определенные ограничения. Тем не менее, использование описанного нами метода объемной КТ с пробой АТФ может стать методом выбора для пациентов с противопоказаниями к МРТ и для пациентов, у которых желательна одновременная неинвазивная оценка анатомии КА. Вышеперечисленное указывает на необходимость проведения крупномасштабных многоцентровых исследований для получения более валидных данных.

2.6. Методы статистического анализа данных

«Статистический анализ проводился в период с 2023 по 2025 г с использованием Stata BE 18 (StataCorp. 2023. Stata Statistical Software: Release 18. College Station, TX: StataCorp LLC), MedCalc 20.0 (MedCalc Software Ltd, Ostende, Belgium), Jamovi (версия 2.0.1.), R 4.4.2 с набором необходимых библиотек. Для всех статистических тестов использовался двусторонний уровень значимости 0,05.

Количественные переменные

Количественные переменные, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений ($\pm SD$), границ 95% доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) с интерквартильным размахом для нижнего и верхнего квартилей [$Q1$; $Q3$].

Сравнение значений количественных переменных в точке 1 и точке 2 (до и после) проводилось с использованием Т-теста Стьюдента для связанных выборок

либо рангового критерия Уилкоксона. Визуализация изменения среднего балла шкалы КЖ SAQ проводилась с помощью графика в виде столбцов.

Межгрупповые сравнения количественных переменных для двух групп выполнялись с помощью Т-теста Стьюдента при условии нормального распределения в обеих группах или при размере выборки 29 – 30 и более. В случае ненормального распределения хотя бы в одной из групп применялся критерий Манна-Уитни. Нормальность распределения оценивалась по коэффициентам асимметрии и эксцесса, и при помощи критерия Шапиро-Уилка. Распределение считалось нормальным, если значения этих коэффициентов находились в пределах от -2 до +2 и от -7 до +7 соответственно. Межгрупповые сравнения количественных переменных для трёх и более групп проводились методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) при наличии нормального распределения выборок и гомогенности данных. В случае нарушения этих условий применялся критерий Крускала-Уоллиса. Гомогенность данных оценивалась с помощью теста Левена.

Ассоциация между типом терапии (антиангинальная, гиполипидемическая, обе или без терапии) и количественными исходами, такими как изменение параметров перфузии миокарда ЛЖ (КТП, количество сегментов с ДП), оценивалась методом обобщенных линейных моделей [4].

Категориальные переменные

Категориальные переменные представлены в виде количества наблюдений и доли (процентов). Визуализация частоты возникновения нежелательных реакций и групп пациентов по количеству дефектов гипоперфузии проводилась с помощью столбцов и секторной диаграммы, соответственно.

Сравнение значений категориальных переменных в точке 1 и точке 2 (до и после) проводилось с использованием критерия Макнемара.

Межгрупповые сравнения категориальных переменных выполнялись с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера в зависимости от ожидаемых значений в таблице сопряжённости. Если ожидаемые значения в ячейках таблицы составляли 5 и более, использовался критерий χ^2 Пирсона; в

противном случае применялся критерий Фишера-Фримена-Гальтона и критерий МакНемара-Броукера.

Корреляционный анализ

Корреляционный анализ проводился для оценки изменений среднего балла по различным доменам качества жизни (SAQ) и изменений среднего значения КТП с использованием коэффициента корреляции Спирмана. Интерпретация коэффициента корреляции Спирмана (Spearman's Rho) проводилась следующим образом: $\pm 0,20$ – незначимая корреляция; от $\pm 0,21$ до $\pm 0,40$ – слабая корреляция; от $\pm 0,41$ до $\pm 0,60$ – умеренная корреляция; от $\pm 0,61$ до $\pm 0,80$ – сильная корреляция; от $\pm 0,81$ до $\pm 1,00$ – очень сильная корреляция. При выявлении значимой корреляции анализ дополнялся построением диаграммы рассеивания для визуализации взаимосвязи. При анализе динамики количественных признаков использовали смешанные линейные модели со случайным эффектом «пациент». Для анализа корреляционной связи использовали критерии корреляции Пирсона и Кендала [4].

ROC-анализ

Для выявления пороговых значений КТП-стресс и количества сегментов гипоперфузии, ассоциированных с ухудшением интегрального показателя КЖ (опросник SAQ) в динамике, был проведён ROC-анализ. Значения КТП-стресс и количества сегментов гипоперфузии измерялись в точке 1. Интегральный показатель КЖ SAQ представлял собой средний балл по всем доменам и измерялся в двух временных точках: точке 1 (до) и точке 2 (после). Снижение среднего балла КЖ по опроснику SAQ в динамике считалось событием.

Для обоих предикторов – КТП-стресс и количества сегментов гипоперфузии – в сочетании с исходом (ухудшение КЖ) были построены ROC-кривые, и рассчитана площадь под ROC-кривой (AUROC). Площадь под кривой, равная 0,70, интерпретировалась как умеренная предиктивная способность параметра. Определение пороговых значений для КТП-стресс и количества сегментов гипоперфузии с наибольшими чувствительностью и специфичностью осуществлялось с использованием индекса Юдена.

Регрессионный анализ

Для оценки предикторов, ассоциированных с увеличением количества сегментов с ДП миокарда ЛЖ методом объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ в динамике и увеличением степени стеноза КА по данным КТ-КАГ, проводился логистический регрессионный анализ. Значения количества сегментов с ДП и степени стеноза КА измерялись в динамике (точка 1 – до, точка 2 – после). Для двух соответствующих регрессионных анализов событием считалось увеличение количества сегментов с ДП или увеличение степени стеноза хотя бы в одном из бассейнов КА. В анализ включались следующие предикторы: применение трехкомпонентной медикаментозной терапии и наличие факторов риска ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$, $\text{АД} \geq 130/80 \text{ мм рт. ст.}$, уровень глюкозы $\geq 6,1 \text{ ммоль/л}$, $\text{ОбХс} \geq 4 \text{ ммоль/л}$, $\text{Хс-ЛПНП} \geq 1,4 \text{ ммоль/л}$, $\text{ТГ} \geq 1,7 \text{ ммоль/л}$).

Анализ предикторов выполнялся с построением однофакторных моделей логистической регрессии, после чего значимые предикторы ($p < 0,15$) поэтапно добавлялись в многофакторные модели. Для каждого предиктора рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Результаты регрессионного анализа были суммированы и представлены в виде лесовидной диаграммы».

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка фармакологической пробы с аденозинтрифосфатом

«Фармакологическая проба с АТФ была успешна завершена у всех пациентов, включенных в исследование. Продолжительность инфузии АТФ зависела от времени достижения критериев прекращения пробы (появление загрудинных болей, ишемической динамики на ЭКГ) или появления нежелательных реакций, требующих прекращения инфузии, и в среднем составила 4 минуты на 1 визите, 4,5 минуты на 2 визите, объем вводимого АТФ в среднем составил 4,8 мл (данные представлены в «таблице 2, 3»). Следует отметить, что случаев прекращения инфузии ввиду развития нежелательных явлений не было» [6].

«У большинства пациентов регистрировались нежелательные реакции легкой и умеренной степени выраженности «таблица 4», которые регрессировали самостоятельно в течение 40 сек после прерывания введения АТФ, и в 1 случае потребовалось введение раствора эуфиллина (антидота АТФ), в связи с развитием интенсивного кашля. Аллергической реакции на введение АТФ не наблюдалось. Жизнеугрожающих побочных явлений (нефатальный ИМ, желудочковые аритмии, блокады высокой степени, бронхоспазм) не отмечено»[6].

Таблица 2 – Длительность и эффективность фармакологической пробы с аденозинтрифосфатом (1 визит)

Гемодинамические параметры	Когорта (n = 59)	
Объем АТФ, мл Ме [Q1; Q3]	4,6 [3,8 – 5,6]	
Время инфузии АТФ, минМе [Q1; Q3]	4,0 [2,8 – 4,5]	
Ишемические изменения на ЭКГ (депрессия сегмента ST), n (%)	9 (15 %)	
Оценка эффективности фармакологической нагрузки		
Прирост ЧСС, уд/мин, М ± SD	32,4 ± 13,0	p < 0,001
Снижение сАД, мм рт. ст., М ± SD	2,8 ± 5,7	p < 0,001

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат натрия; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭКГ – электрокардиография.

Таблица 3 – Длительность и эффективность фармакологической пробы с аденозинтрифосфатом натрия (2 визит). Адаптировано из [6]

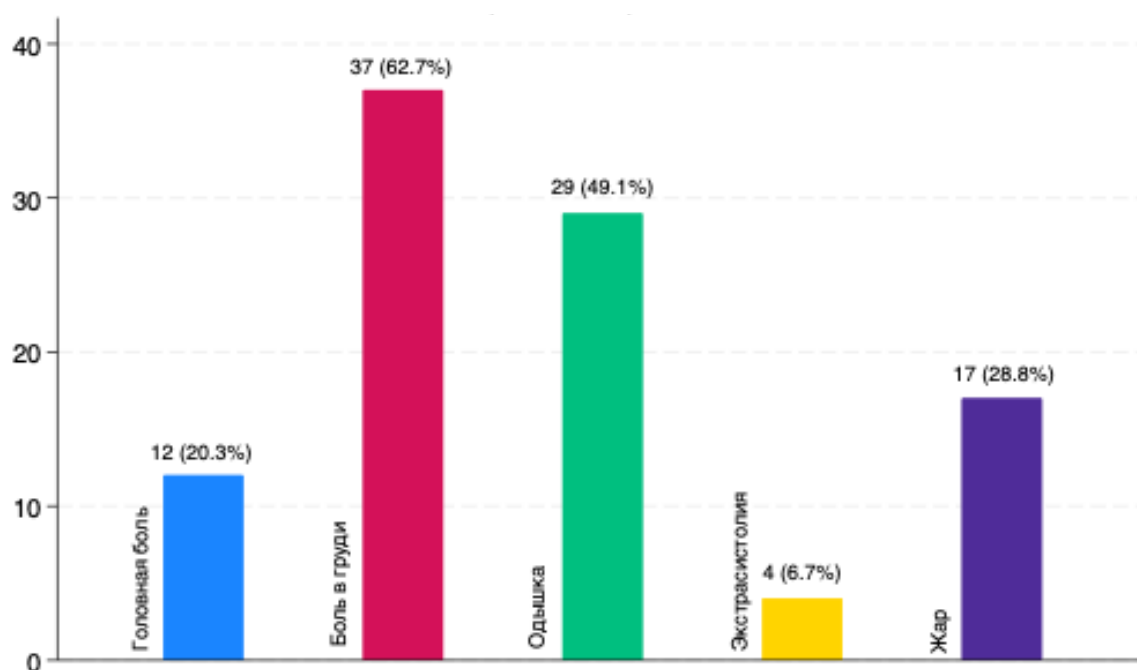
Гемодинамические параметры	n = 46	
Объем АТФ, мл, Ме [Q1; Q3]	5 [4 – 6]	
Время инфузии АТФ, мин, Ме [Q1; Q3]	4,5 [4,0 – 4,7]	
Ишемические изменения на ЭКГ (депрессия сегмента ST), n (%)	4 (9 %)	
Оценка эффективности фармакологической нагрузки		
	n = 46	p – value
Прирост ЧСС, уд/мин, М ± SD	35,1 ± 9,8	p < 0,001
Снижение сАД, мм рт. ст., М ± SD	4,8 ± 2,2	p < 0,001

Примечание: АТФ- аденозинтрифосфат натрия; с АД- систолическое артериальное давление; ЧСС- частота сердечных сокращений; ЭКГ- электрокардиография.

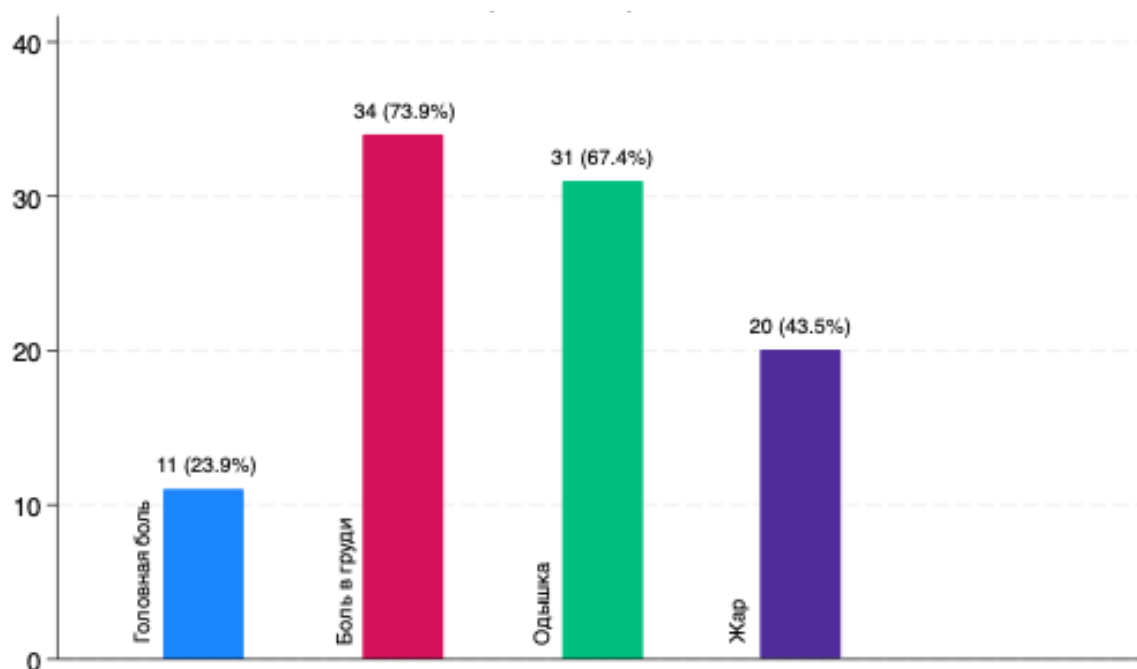
У всех пациентов отмечался достаточный прирост ЧСС и снижение уровня АД «таблицы 2, 3», что указывает на эффективность инфузии АТФ.

Таблица 4 – Нежелательные реакции при введении аденозинтрифосфата натрия

Нежелательные явления	1 визит n = 59	2 визит n = 46
Головная боль, n (%)	12 (20 %)	11 (24 %)
Боль в груди, n (%)	37 (63 %)	34 (74 %)
Одышка, n (%)	29 (49 %)	31 (67 %)
Экстрасистолия, n (%)	4 (7 %)	0 (0 %)
Жар, n (%)	17 (29 %)	20 (43 %)



«Рисунок 9» – Частота возникновения нежелательных реакций при введении аденозинтрифосфатом на 1 визите



«Рисунок 10» – Частота возникновения нежелательных реакций при введении аденозинтрифосфатом на 2 визите

3.2. Анализ структурных изменений коронарных артерий по данным компьютерно-томографической коронарной ангиографии

«Изображения КТА проанализированы экспертом отдела томографии. Проведена визуальная оценка каждого коронарного сегмента на двух визитах. КА диаметром $\geq 1,5$ мм оценивались на предмет стеноза с использованием 5-балльной шкалы сужения просвета: 0: минимальный (0 – 24 %); 1: легкий (25 – 49 %); 2: неопределенный; 3: умеренный (50 – 69 %); и 4: тяжелый (70 – 100 %)» [5].

Всего проанализировано 840 КА. Исходно интактные КА наблюдались в 62 % случаев, в 38 % – имелись стенозы до 50 %, преимущественно в бассейне ПНА. На 2 визите у 31 (67 %) пациента отмечались интактные КА, стенозы до 50 % у 10 (22 %) пациентов, и пограничные стенозы от 50 % до 70 % имелись у 5 (11%) пациентов. В 90 % случаев характер анатомических изменений КА в динамике не изменился. У 5-и пациентов отмечалась отрицательная динамика в виде прогрессирования степени стеноза от 10 до 45 % по данным КТ-КАГ.

Таблица 5 – Характеристика и локализация изменения коронарных артерий методом компьютерно-томографическая коронарная ангиография

	Бассейн кровоснабжения ПНА	Бассейн кровоснабжения ОА	Бассейн кровоснабжения ПКА
1 визит, n (%)	17 (29 %)	5 (8 %)	3 (5 %)
2 визит, n (%)	17 (40 %)	5 (11 %)	3 (7 %)

Примечание: ОА – огибающая артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ПКА – правая коронарная артерия.

3.3. Качественный анализ перфузии миокарда левого желудочка

«Проведен посегментарный качественный анализ на выявление стресс-индуцированных ДП миокарда ЛЖ методом объемной КТ сердца с

фармакологической пробой с АТФ на нескольких последовательных срезах, в соответствие с 16-сегментной моделью Американской кардиологической ассоциацией, адаптированной для оценки перфузии миокарда ЛЖ при помощи объемной КТ, в фазу покоя и в фазу нагрузки» [6]. В общей сложности проанализировано 3360 сегментов, из них 19 сегментов было исключено ввиду наличия артефактов, и для финального качественного и полуколичественного анализа было использовано 3341 сегментов. Исходно, при визуальном анализе из 1874 проанализированных сегментов миокарда ЛЖ, 306 сегментов содержали стресс-индуцированный ДП субэндокардиальной локализации, на 2 визите из 1468 сегментов миокарда ЛЖ – стресс-индуцированный ДП был выявлен в 253 сегментах субэндокардиального слоя. На втором визите были анализированы данные пациенты, у которых исходно были зарегистрированы стресс-индуцированные ДП миокарда ЛЖ. Исходно сегменты с ДП были выявлены у 59 человек, в отдаленном периоде из 46 пациентов, нарушение перфузии миокарда ЛЖ было выявлено у 44 пациентов. На 1 визите ДП в фазу покоя были выявлены у 4 пациентов (7 %), в фазу стресса у 59 пациентов (100 %). «На 2 визите в нашем исследовании при качественном анализе в фазу покоя сегменты с ДП выявлены у 2 пациентов, в фазу стресса при объемной КТ у 44 пациентов выявляются стресс-индуцированные ДП миокарда ЛЖ субэндокардиальной локализации» [5].

3.3.1 Качественный анализ перфузии миокарда левого желудочка на 1 визите

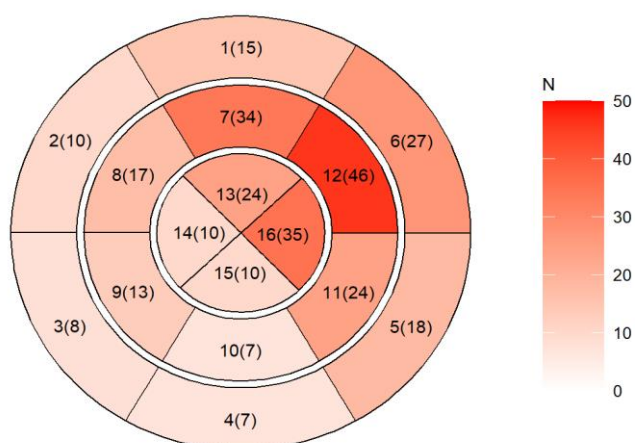
Таблица 6 – Распределение количества сегментов с дефектом перфузии по данным объемной компьютерной томографии сердца с аденозинтрифосфатом и пациентов исходно

п сегментов	п пациентов		п сегментов	п пациентов	
1	5 (8 %)	32 (53 %)	9	2 (3 %)	6 (10 %)
2	8 (13 %)		10	3 (5 %)	

Продолжение таблицы 6					
п сегментов	п пациентов		п сегментов	п пациентов	
3	11 (19 %)	18 (31 %)	11	0	3 (6 %)
4	8 (13 %)		12	1 (2 %)	
5	4 (7 %)		13	0	
6	7 (12 %)		14	1 (2 %)	
7	3 (5 %)		15	1 (2 %)	
8	4 (7 %)		16	1 (2 %)	

У всех пациентов исходно было отмечено снижение перфузии миокарда ЛЖ ниже нормальных значений более чем в одном сегменте в фазу нагрузки. Медиана количества сегментов с ДП по данным объемной КТ составила 4 [3; 7]. Распределение пациентов в зависимости от количества сегментов с ДП по данным объемной КТ сердца с АТФ на 1 визите представлено в «таблице 6».

Как следует из «таблицы 6», у половины (от 59) пациентов выявлено поражение от 1 до 4 сегментов. Количество сегментов с ДП представлена на «рисунке 11». Частота поражения тех или иных сегментов распределилась практически равномерно с небольшим доминированием поражения средних сегментов передней и переднебоковой стенок, и верхушечного сегмента боковой стенки миокарда ЛЖ.



«Рисунок 11» – Распределение количества сегментов с дефектами перфузии миокарда левого желудочка на 1 визите (n=59)

Представлены номера сегментов (абсолютное количество пациентов). Интенсивность градиентной заливки соответствует частоте встречаемости.

3.3.2. Качественная оценка перфузии миокарда левого желудочка на 2 точке

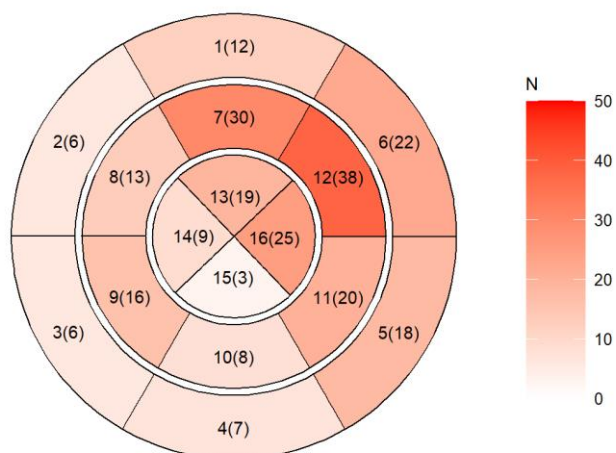
Медиана количества сегментов с ДП по данным объемной КТ сердца с АТФ составила 4 [3; 8]. Распределение пациентов в зависимости от количества сегментов с ДП по данным КТ сердца с АТФ в отдаленном периоде представлено в «таблице 7».

Таблица 7. Распределение количества сегментов с дефектом перфузии по данным объемной компьютерной томографии сердца с аденозинтрифосфатом и пациентов в отдаленном периоде

п сегментов	п пациентов		п сегментов	п пациентов	
1	5 (11 %)	24 (52 %)	9	4 (9 %)	6 (13 %)
2	3 (7 %)		10	1 (2 %)	
3	8 (17 %)		11	-	
4	8 (17 %)		12	1 (2 %)	
5	2 (4 %)	13 (28 %)	13	1 (2 %)	3 (7 %)
6	2 (4 %)		14	1 (2 %)	
7	-		15	-	
8	9 (20 %)		16	1 (2 %)	

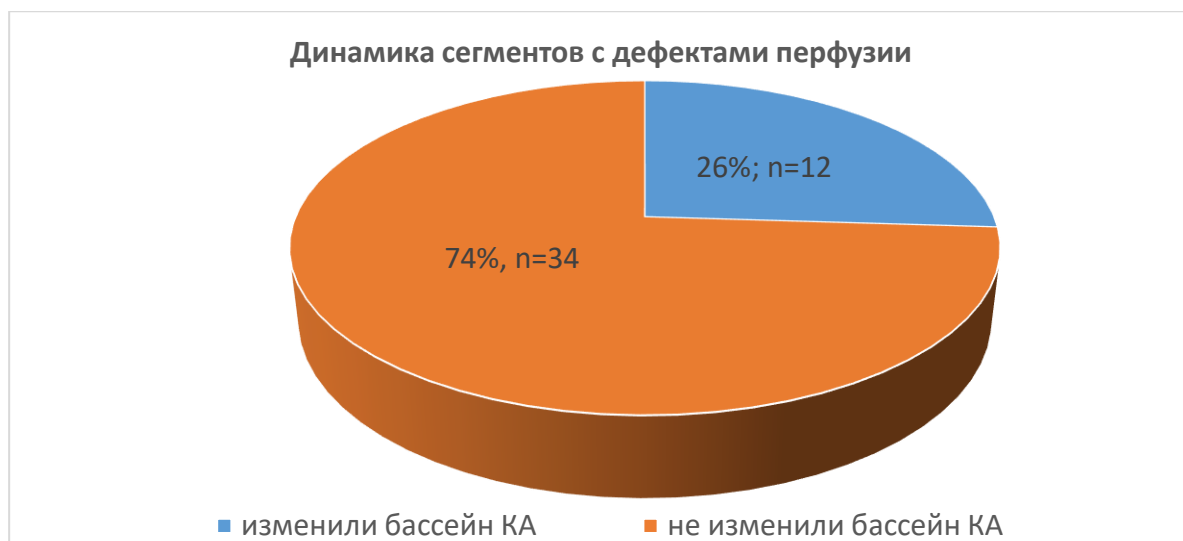
У 2 пациентов на 2 визите не было выявлено сегментов с ДП. У половины пациентов (от 46 пациентов) преобладают сегменты с количеством ДП перфузии от 1 – 4.

Распределение количества сегментов с ДП на 2 точке представлена на «рисунке 12».



«Рисунок 12» – Распределение количества сегментов с дефектами перфузии миокарда левого желудочка на 2 визите (n = 46)

Представлены номера сегментов (абсолютное количество пациентов). Интенсивность градиентной заливки соответствует частоте встречаемости.



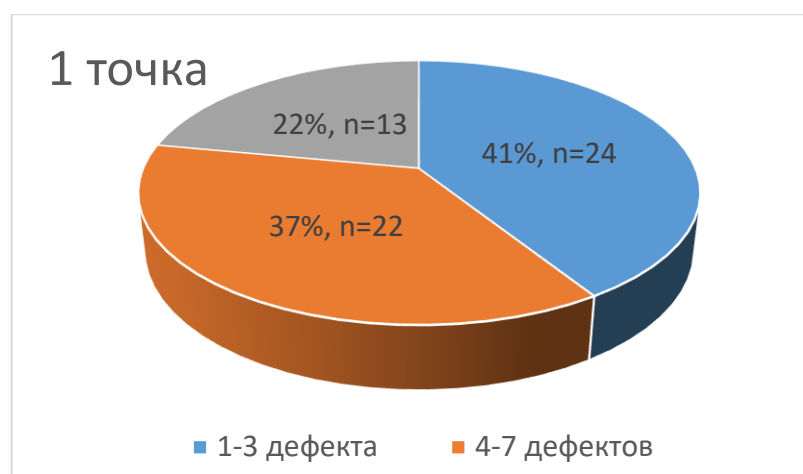
«Рисунок 13» – Динамика сегментов с дефектами перфузии левого желудочка

При оценке сегментов с ДП в динамики мы выявили, что в 74 % случаев сохраняются ДП в тех же локализациях, в которых наблюдались изначально.

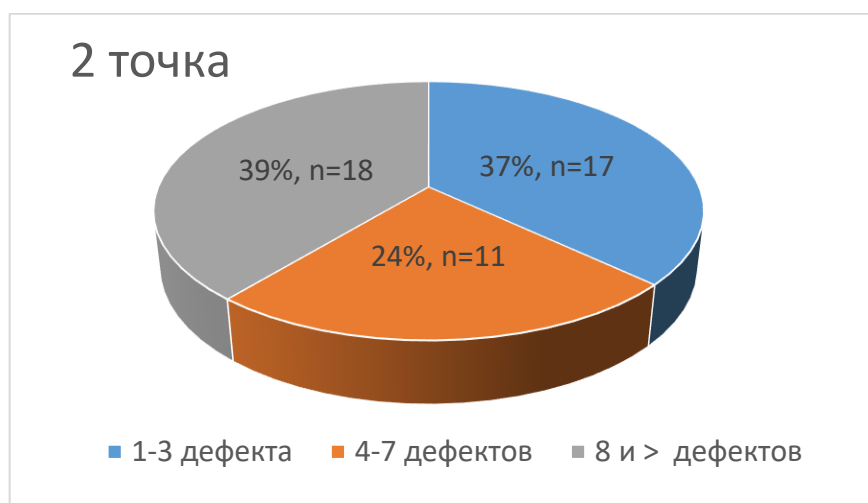
Таблица 8 – Распределение сегментов с дефектами перфузии миокарда левого желудочка по локализации

Сегмент	1 точка, n (%)	2 точка, n (%)
1	15 (25 %)	12 (26 %)
2	10 (17 %)	6 (13 %)
7	34 (58 %)	30 (65 %)
8	17 (29 %)	13 (28 %)
13	24 (41 %)	19 (41 %)
14	10 (17 %)	9 (20 %)
Сегмент	1 точка, n (%)	2 точка, n (%)
5	18 (30 %)	18 (39 %)
6	27 (46 %)	22 (48 %)
11	24 (41 %)	20 (43 %)
12	46 (78 %)	38 (83 %)
16	35 (59 %)	25 (54 %)
Сегмент	1 точка, n (%)	2 точка, n (%)
3	8 (14 %)	6 (13 %)
4	7 (12 %)	7 (15 %)
9	13 (22 %)	16 (35 %)
10	7 (12 %)	8 (17 %)
15	10 (17 %)	3 (7 %)

Для проведения оценки распределения количества сегментов с ДП мы сформировали три группы для улучшения статистического анализа. Градация площади ишемии миокарда ЛЖ в зависимости от количества сегментов с ДП: от 1 до 3 сегментов с ДП, от 4 до 7 сегментов с ДП и более 8 сегментов.



«Рисунок 14» – Градация площади ишемии левого желудочка в зависимости от количества сегментов с дефектами перфузии миокарда левого желудочка на 1 визите



«Рисунок 15» – Градация площади ишемии левого желудочка в зависимости от количества сегментов с дефектами перфузии миокарда левого желудочка на 2 визите

Исходя из графиков 14, 15 в динамике отмечается тенденция к уменьшению сегментов с ДП (в группах 2 градаций, где количество сегментов с ДП от 1 до 3, и от 4 до 7).

3.4. Полуколичественный анализ перфузии миокарда ЛЖ

«После проведения качественной оценки перфузии миокарда ЛЖ, проведен полуколичественный анализ перфузии миокарда ЛЖ в фазу покоя и в фазу нагрузки при помощи введения вазодилататора. Для расчета полуколичественного показателя были использованы следующие показатели: ОП миокарда, ИП миокарда, КТП. Оценка тяжести ДП проводилась в обе фазы исследования. Для каждого пациента на 2-х визитах был рассчитан КТП глобальный, посегментарный, и выражен как среднее значение» [6]. На 1 визите для анализа были доступны данные о полуколичественных показателях только для 57 пациентов, на 2 визите для 46 пациентов. Первым этапом проанализировано 1648 сегментов в покое (на 1 визите 912 сегментов, на 2 визите – 736), 1648 сегментов в фазу стресса (на 1 визите – 912 сегментов, на 2 визите 736). Для финального анализа из-за наличия артефактов исключены 19 сегментов, итого данные получены исходя из интерпретации 3277 сегментов.

3.4.1. Полуколичественная оценка перфузии миокарда левого желудочка на 1 визите

Глобальный КТП в покое на 1 точке составил $1,17 \pm 0,18$, min – max (0,92 – 2,63), в фазу стресса $1,05 \pm 0,15$, min – max (0,53 – 1,96), разность средних 0,12 (95 % ДИ 0,11; 0,14), различия были статистически значимы $p < 0,001$.

Таблица 9 – Показатели коэффициента трансмуральной перфузии по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом, исходно на 1 визите

Сегмент	КТП покой, n = 59	КТП стресс, n = 59	Разность средних	95 % ДИ	p – value2
1	1,15 (0,10), 0,99-1,52	1,05 (0,12), 0,80-1,33	0,10	0,6; 0,14	< 0,001
2	1,16 (0,13), 0,99-1,54	1,07 (0,12), 0,79-1,35	0,09	0,05; 0,13	< 0,001
3	1,10 (0,11), 0,99-1,44	1,04 (0,12), 0,71-1,42	0,06	0,02; 0,11	0,004
4	1,15 (0,15), 0,99-1,75	1,09 (0,11), 0,78-1,30	0,07	0,02; 0,11	0,003
5	1,17 (0,14), 0,93-1,47	1,04 (0,12), 0,79-1,44	0,12	0,08; 0,17	< 0,001
6	1,15 (0,14), 0,99-1,48	0,99 (0,13), 0,66-1,43	0,16	0,11; 0,21	< 0,001
7	1,11 (0,13), 0,92-1,64	0,97 (0,10), 0,77-1,30	0,13	0,09; 0,18	< 0,001
8	1,15 (0,11), 0,99-1,39	1,04 (0,12), 0,77-1,46	0,11	0,07; 0,15	< 0,001
9	1,07 (0,08), 0,99-1,27	1,01 (0,12), 0,64-1,31	0,06	0,02; 0,09	0,002
10	1,18 (0,16), 0,99-1,81	1,10 (0,15), 0,80-1,75	0,08	0,03; 0,13	0,001
11	1,17 (0,16), 0,99-1,63	1,05 (0,15), 0,53-1,55	0,11	0,06; 0,17	< 0,001
12	1,08 (0,10), 0,99-1,37	0,93 (0,12), 0,58-1,40	0,15	0,11; 0,18	< 0,001
13	1,19 (0,19), 0,97-2,05	1,03 (0,13), 0,78-1,43	0,17	0,11; 0,22	< 0,001
14	1,30 (0,26), 0,99-2,55	1,15 (0,20), 0,72-1,96	0,15	0,09; 0,22	< 0,001
15	1,33 (0,27), 1,02-2,63	1,16 (0,20), 0,88-1,80	0,17	0,11; 0,23	< 0,001
16	1,23 (0,22), 0,97-2,31	1,00 (0,16), 0,66-1,57	0,23	0,17; 0,29	< 0,001

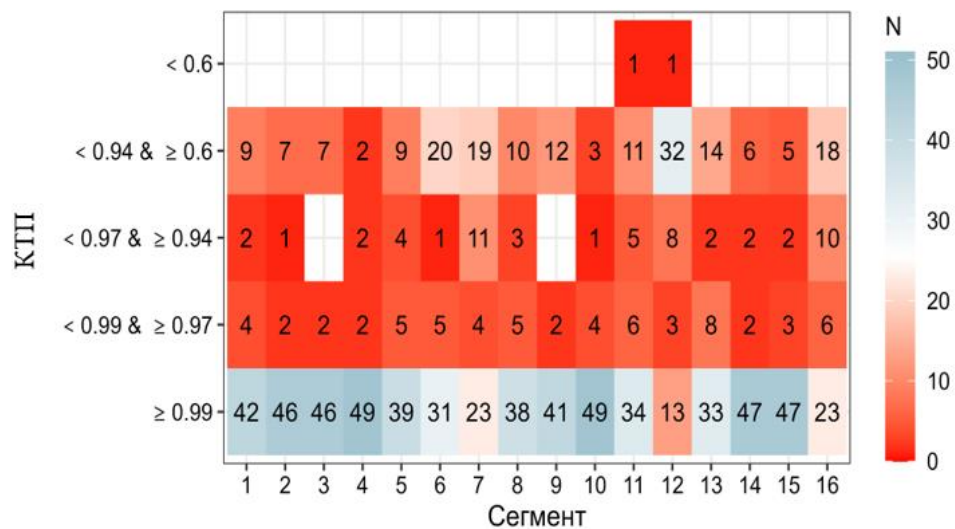
В фазе покоя у 4 пациентов было отмечено нарушение перфузии миокарда ЛЖ (снижение КТП менее 0,99). В фазу стресса на фоне введения АТФ у всех пациентов отмечено статистически значимое ухудшение полуколичественного показателя перфузии миокарда ЛЖ (КТП) по всем сегментам. Данные представлены в «таблице 9».

Изменение КТП по группам сегментов областей миокарда:

- базальные (сегменты 1 – 6) – в покое $1,15 \pm 0,13$, при стрессе – $1,05 \pm 0,12$, разность средних $0,10$ (95 % ДИ $0,08; 0,12$), $p < 0,001$;
- средние (сегменты 7 – 12) – в покое $1,13 \pm 0,13$, при стрессе – $1,02 \pm 0,14$, разность средних $0,11$ (95 % ДИ $0,09; 0,13$), $p < 0,001$;
- верхушечные (сегменты 13 – 16) – в покое $1,27 \pm 0,24$, при стрессе – $1,08 \pm 0,19$, разность средних $0,18$ (95 % ДИ $0,15; 0,21$), $p < 0,001$.

Встречаемость нарушений перфузии разной степени выраженности по сегментам представлена на «рисунке 16».

Из 904 сегментов в фазу стресса на 1 визите (16 сегментов у 57 пациентов-8 сегментов с артефактами) нарушение перфузии было выявлено в 33 % случаев (303 от 904), а в 67 % случаев (601 от 904) составил $\text{КТП} \geq 0,99$. Количество сегментов с ДП в зависимости от тяжести поражения: $0,99 > \text{КТП} \geq 0,97$ – 7 % (63 сегмента), $0,97 > \text{КТП} \geq 0,94$ – 6 % (54 сегмента), $0,94 > \text{КТП} \geq 0,6$ – 20 % (184 сегмента), $0,6 < \text{КТП}$ – 0,2 % (2 сегмента).

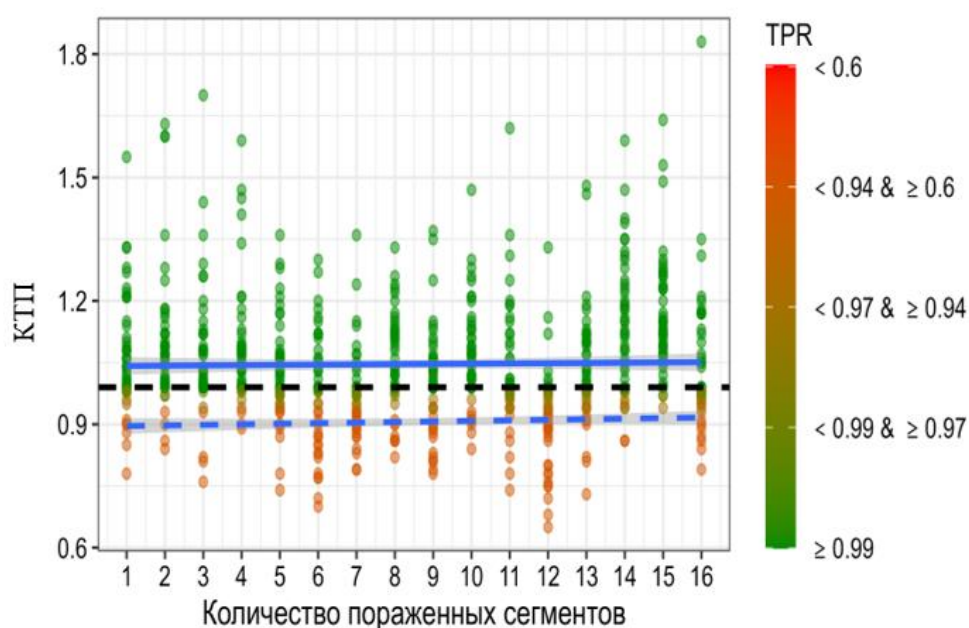


«Рисунок 16» – Количество сегментов с нарушением перфузии миокарда левого желудочка разной степени выраженности значений коэффициента трансмуральной перфузии, на 1 визите

Представлены абсолютные частоты. Интенсивность градиентной заливки соответствует частоте встречаемости.

Анализ данных на 1 визите не выявил связи между количеством сегментов с ДП и тяжестью поражения сегментов. Данные отображены на «Рисунке 17».

Если принять во внимание только сегменты с ДП, т.е. с КТП на фоне АТФ-индуцированного стресса (на «рисунке 17» – ниже черной пунктирной линии), их количество практически не связано с тяжестью поражения (пунктирная синяя прямая). Иными словами, даже у пациентов с большим количеством пораженных сегментов не стоит ожидать тяжелого их поражения, в то время как у пациентов с поражением единичных сегментов, можно ожидать выраженное нарушение перфузии миокарда ЛЖ.



«Рисунок 17» – Отсутствие связи коэффициента трансмуральной перфузии и количества сегментов с дефектами перфузии миокарда левого желудочка, исходно

Представлены абсолютные значения коэффициента трансмуральной перфузии, а также прямые, не описывающие линейную связь коэффициента трансмуральной перфузии и количества сегментов с дефектами перфузии по всем наблюдениям (—сплошная синяя) и – только по наблюдениям с нарушением перфузии (—пунктирная синяя) и их 95% ДИ. Интенсивность градиентной заливки соответствует выраженности снижения коэффициента трансмуральной перфузии.

3.4.2. Полуколичественная оценка перфузии миокарда левого желудочка на 2 визите

«Всем пациентам, включенным в исследование, после первого этапа обследования была назначена комбинированная медикаментозная терапия с контролем факторов риска. В качестве антиангинальной терапии (пациенты принимали бета-адреноблокаторы (небиволол, бисопролол, метопролол), антагонисты кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, амлодипин), нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин), в качестве гиполипидемической терапии (аторвастатин, розувастатин, симвастатин), следует отметить, что средняя доза статинов варьировала от 20 – 40 мг в сутки, в качестве антитромботической терапии в большинстве случаев была ацетилсалициловая кислота. Было рекомендовано: изменение образа жизни, коррекция модифицирующих факторов риска (физическая активность, отказ от курения, снижение веса с достижением целевых параметров ИМТ, контроль уровня АД с достижением целевого значения АД, контроль уровня липидного спектра с достижением целевых значений). У пациентов с сопутствующим СД 2 типа, артериальной гипертонией была назначена дополнительная терапия» [4].

Глобальный КТП на 2 точке в покое составил $1,16 \pm 0,16$, min – max (0,99 – 1,80), в фазу стресса $1,05 \pm 0,15$, min – max (0,65 – 1,83), различия между ними были статистически значимые, разность средних 0,11 (95 % ДИ 0,10; 0,12), $p < 0,001$.

Как и на 1 точке, мы отметили статистически значимое ухудшение полуколичественного показателя перфузии миокарда ЛЖ (КТП) в фазу стресса по всем сегментам по сравнению с фазой покоя, данные представлены в «таблице 10».

Таблица 10 – Показатели коэффициента трансмуральной перфузии по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом, на 2 визите

Сегмент	КТП стресс, n = 46 ¹	КТП покой, n = 46 ¹	КТП разница средних	95 % ДИ	p – value ²
1	1,07 (0,14), 0,78-1.55	1,16 (0,11), 0,99-1,45	0,09	0,04; 0,14	< 0,001
2	1,10 (0,17), 0,84-1.63	1,17 (0,13), 0,99-1,52	0,07	0,02; 0,12	0,005
3	1,07 (0,16), 0,76-1.70	1,09 (0,10), 0,99-1,48	0,02	-0,03; 0,07	0,4
4	1,18 (0,16), 0,99-1.80	1,09 (0,15), 0,89-1,59	0,10	0,04; 0,16	0,002
5	1,03 (0,13), 0,74-1.36	1,13 (0,14), 0,99-1,45	0,10	0,05; 0,15	< 0,001
6	0,98 (0,14), 0,70-1.30	1,10 (0,11), 0,99-1,46	0,12	0,06; 0,17	< 0,001
7	0,97 (0,11), 0,79-1.36	1,07 (0,12), 0,99-1,51	0,10	0,06; 0,15	< 0,001
8	1,05 (0,12), 0,82-1.33	1,17 (0,13), 0,99-1,44	0,12	0,08; 0,16	< 0,001
9	1,00 (0,13), 0,78-1.37	1,06 (0,10), 0,99-1,38	0,06	0,03; 0,10	< 0,001
10	1,07 (0,12), 0,84-1.47	1,20 (0,12), 0,99-1,54	0,12	0,07; 0,17	< 0,001
11	1,03 (0,15), 0,74-1.62	1,18 (0,14), 0,99-1,58	0,15	0,10; 0,20	< 0,001
12	0,91 (0,12), 0,65-1.33	1,04 (0,12), 0,99-1,63	0,13	0,08; 0,18	< 0,001
13	1,04 (0,14), 0,73-1.48	1,16 (0,15), 0,99-1,49	0,13	0,07; 0,18	< 0,001
14	1,14 (0,16), 0,86-1.59	1,35 (0,19), 0,99-1,77	0,20	0,14; 0,27	< 0,001
15	1,16 (0,14), 0,94-1.64	1,32 (0,16), 0,99-1,71	0,15	0,10; 0,21	< 0,001
16	1,04 (0,17), 0,79-1.83	1,16 (0,12), 0,99-1,44	0,12	0,06; 0,18	< 0,001
¹ M, SD, min-max, ² Парный Т-тест					

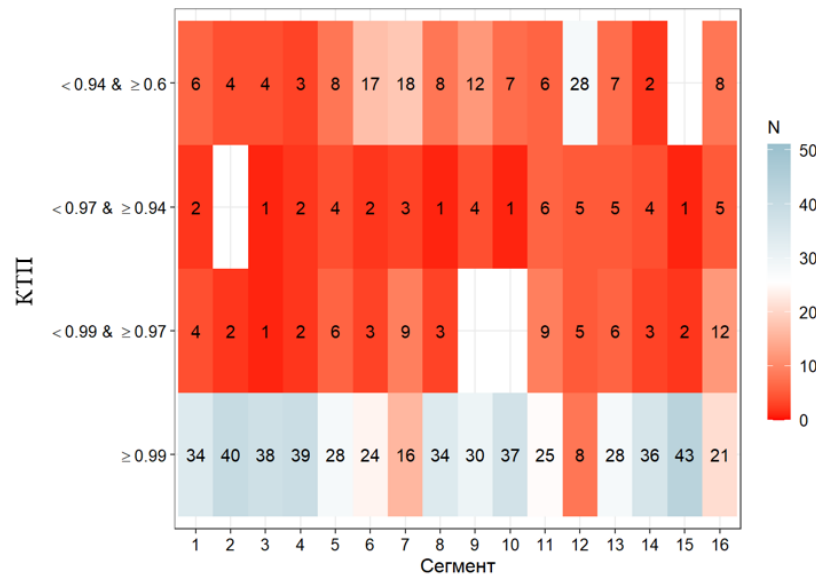
Изменение КТП по группам сегментов областей миокарда:

- базальные (сегменты 1 – 6) – КТП в покое $1,14 \pm 0,13$, при стрессе – $1,06 \pm 0,15$, разность средних 0,08 (95 % ДИ 0,06; 0,10), **p < 0,001**;

- средние (сегменты 7 – 12) – КТП в покое $1,12 \pm 0,14$, при стрессе – $1,01 \pm 0,14$, разность средних $0,11$ (95 % ДИ $0,10; 0,13$), $p < 0,001$;

- верхушечные (сегменты 13 – 16) – КТП в покое $1,25 \pm 0,18$, при стрессе – $1,09 \pm 0,16$, разность средних $0,15$ (95 % ДИ $0,12; 0,18$), $p < 0,001$.

Встречаемость сегментов с нарушением перфузии миокарда ЛЖ разной степени выраженности на 2 визите представлена на «рисунке 18».



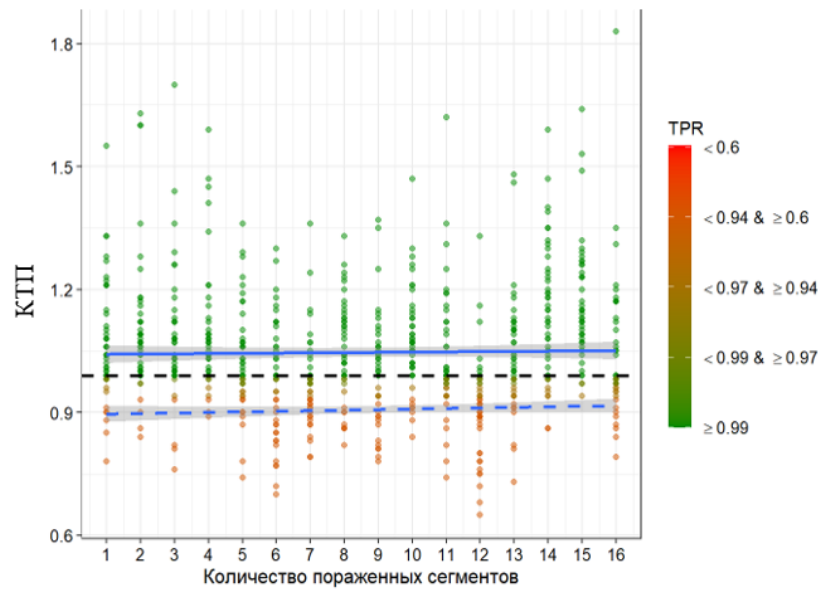
«Рисунок 18» – Количество сегментов с нарушением перфузии миокарда левого желудочка разной степени выраженности коэффициента трансмуральной перфузии, на 2 визите

Представлены абсолютные частоты. Интенсивность градиентной заливки соответствует частоте встречаемости.

Из 732 сегментов (16 сегментов у 46 пациентов- 4 сегмента с артефактами) в фазу стресса на 2 точке нарушение перфузии было выявлено в 34 % случаев (251 от 732), а в 66 % случаев (481 от 732) КТП $\geq 0,99$. Количество сегментов с ДП в зависимости от тяжести: $0,99 > \text{КТП} \geq 0,97$ – 9 % (67 сегментов), $0,97 > \text{КТП} \geq 0,94$ – 6 % (46 сегментов), $0,94 > \text{КТП} \geq 0,6$ – 19 % (138 сегментов), КТП $< 0,6$ – 0 %.

Наиболее часто встречались сегменты с значительно выраженными нарушениями (КТП от 0,6 до 0,94).

Так же, как и на 1 визите, не выявили отчетливую линейную зависимость КТП и количества сегментов с ДП (данные отображены на «рисунке 19»).



«Рисунок 19» – Отсутствие связи коэффициента трансмуральной перфузии и количества сегментов с дефектами перфузии миокарда левого желудочка, на 2 визите

Представлены абсолютные значения коэффициента трансмуральной перфузии, а также прямые, не описывающие линейную связь коэффициента трансмуральной перфузии и количества сегментов с дефектами перфузии по всем наблюдениям (сплошная синяя) и – только по наблюдениям с нарушением перфузии (пунктирная синяя) и их 95 % ДИ. Интенсивность градиентной заливки соответствует выраженности снижения коэффициента трансмуральной перфузии.

При этом так же, если принять во внимание только сегменты с ДП, (на рисунке 19 – ниже черной пунктирной линии), их количество практически не было связано с тяжестью поражения (пунктирная синяя прямая).

3.5. Динамика показателей перфузии миокарда левого желудочка

На 2 визите мы не отметили статистически значимого увеличения глобальных показателей перфузии (КТП) при АТФ-индуцированном стрессе – «таблица 12». В покое достоверной динамики не выявлено «таблица 11», и обусловлено тем, что и исходно значения КТП в покое были в целом не изменены.

Таблица 11 – Динамика полуколичественного показателя перфузии миокарда левого желудочка (глобального коэффициента трансмуральной перфузии) в покое по данным объемной компьютерной томографии сердца с аденозинтрифосфатом

Сегмент	КТП на 1 визите, n = 46 ¹	КТП на 2 визите, n = 46 ¹	КТП разница средних	95 % ДИ	p – value ²
1	1,15 (0,10), 0,99-1,52	1,16 (0,11), 0,99-1,45	0,01	-0,03; 0,05	0,7
2	1,16 (0,13), 0,99-1,54	1,17 (0,13), 0,99-1,52	0,01	-0,05; 0,06	0,8
3	1,10 (0,11), 0,99-1,44	1,09 (0,10), 0,99-1,48	0,01	-0,04; 0,05	0,8
4	1,15 (0,15), 0,99-1,75	1,18 (0,16), 0,99-1,80	0,04	-0,02; 0,10	0,2
5	1,17 (0,14), 0,93-1,47	1,13 (0,14), 0,99-1,45	-0,02	-0,08; 0,04	0,4
6	1,15 (0,14), 0,99-1,48	1,10 (0,11), 0,99-1,46	-0,05	-0,10; -0,01	0,025
7	1,11 (0,13), 0,92-1,64	1,07 (0,12), 0,99-1,51	-0,03	-0,07; 0,01	0,2
8	1,15 (0,11), 0,99-1,39	1,17 (0,13), 0,99-1,44	0,01	-0,04; 0,07	0,6
9	1,07 (0,08), 0,99-1,27	1,06 (0,10), 0,99-1,38	0,00	-0,03; 0,04	0,9
10	1,18 (0,16), 0,99-1,81	1,20 (0,12), 0,99-1,54	0,02	-0,03; 0,07	0,4
11	1,17 (0,16), 0,99-1,63	1,18 (0,14), 0,99-1,58	0,02	-0,05; 0,08	0,6
12	1,08 (0,10), 0,99-1,37	1,04 (0,12), 0,99-1,63	-0,03	-0,06; 0,01	0,092
13	1,19 (0,19), 0,97-2,05	1,16 (0,15), 0,99-1,49	-0,02	-0,09; 0,05	0,5
14	1,30 (0,26), 0,99-2,55	1,35 (0,19), 0,99-1,77	0,07	-0,03; 0,16	0,2
15	1,33 (0,27), 1,02-2,63	1,32 (0,16), 0,99-1,71	0,00	-0,10; 0,10	>0,9

Сегмент	КТП на 1 визите, n = 46 ¹	КТП на 2 визите, n = 46 ¹	КТП разница средних	95 % ДИ	p – value ²
16	1.23 (0.22), 0.97-2.31	1.16 (0.12), 0.99-1.44	-0.08	-0.15; 0.00	0,058
¹ M, SD, min-max					
² Парный Т-тест					

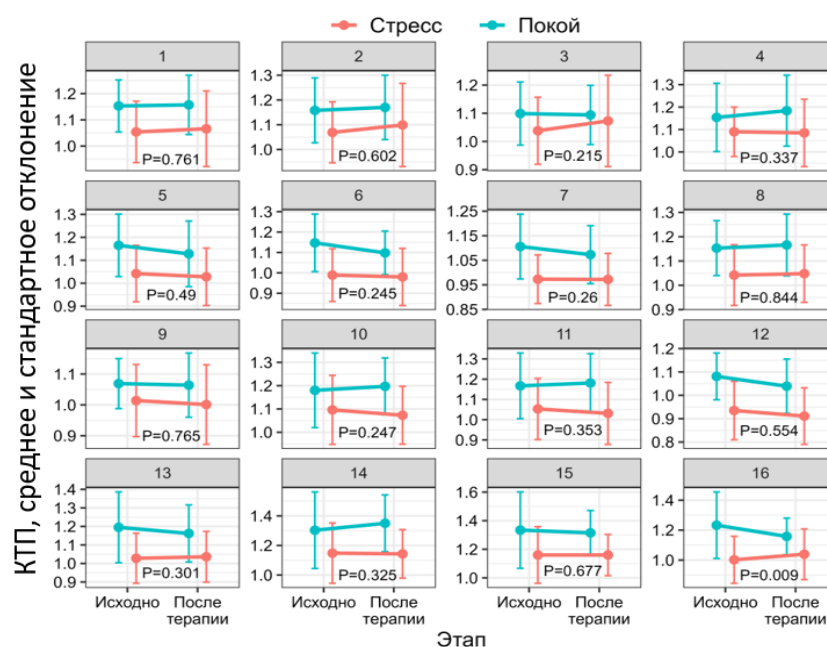
Таблица 12 – Динамика полуколичественного показателя перфузии миокарда левого желудочка (глобального коэффициента трансмуральной перфузии) при стрессе по данным объемной компьютерной томографии сердца с аденозинтрифосфатом

Сегмент	КТП на 1 визите, n = 46 ¹	КТП на 2 визите, n = 46 ¹	КТП разница средних	95 % ДИ	p – value ²
1	1,05 (0,12), 0,80-1,33	1,07 (0,14), 0,78-1,55	0,02	-0,03; 0,07	0,4
2	1,07 (0,12), 0,79-1,35	1,10 (0,17), 0,84-1,63	0,03	-0,03; 0,09	0,3
3	1,04 (0,12), 0,71-1,42	1,07 (0,16), 0,76-1,70	0,04	-0,02; 0,09	0,2
4	1,09 (0,11), 0,78-1,30	1,09 (0,15), 0,89-1,59	0,00	-0,05; 0,05	0,9
5	1,04 (0,12), 0,79-1,44	1,03 (0,13), 0,74-1,36	-0,01	-0,06; ,03	0,6
6	0,99 (0,13), 0,66-1,43	0,98 (0,14), 0,70-1,30	-0,01	-0,05; 0,04	0,8
7	0,97 (0,10), 0,77-1,30	0,97 (0,11), 0,79-1,36	0,00	-0,04; 0,03	0,8
8	1,04 (0,12), 0,77-1,46	1,05 (0,12), 0,82-1,33	0,00	-0,04; 0,05	0,9
9	1,01 (0,12), 0,64-1,31	1,00 (0,13), 0,78-1,37	0,00	-0,04; 0,04	0,9
10	1,10 (0,15), 0,80-1,75	1,07 (0,12), 0,84-1,47	-0,01	-0,04; 0,03	0,8
11	1,05 (0,15), 0,53-1,55	1,03 (0,15), 0,74-1,62	-0,01	-0,06; 0,05	0,8
12	0,93 (0,12), 0,58-1,40	0,91 (0,12), 0,65-1,33	-0,01	-0,06; 0,04	0,6
13	1,03 (0,13), 0,78-1,43	1,04 (0,14), 0,73-1,48	0,02	-0,03; 0,07	0,4
14	1,15 (0,20), 0,72-1,96	1,14 (0,16), 0,86-1,59	0,01	-0,06; 0,08	0,8
15	1,16 (0,20), 0,88-1,80	1,16 (0,14), 0,94-1,64	0,01	-0,05; 0,07	0,6

Сегмент	КТП на 1 визите, n = 46 ¹	КТП на 2 визите, n = 46 ¹	КТП разница средних	95 % ДИ	p – value ²
16	1,00 (0,16), 0,66-1,57	1,04 (0,17), 0,79-1,83	0,04	-0,01; 0,09	0,11
¹ M, SD, min-max ² Парный Т-тест					

На 2 визите глобальная перфузия миокарда ЛЖ (КТП) статистически значимо не увеличилась по сравнению с 1 визитом: КТП в покое на 1 визите $1,17 \pm 0,18$, на 2 визите $1,16 \pm 0,16$ – разность средних 0,00 (95 % ДИ – 0,02; 0,01), $p = 0,7$. КТП при стрессе на 1 визите $1,05 \pm 0,15$, на 2 визите $1,05 \pm 0,15$ – разность средних 0,01 (95 % ДИ 0,00; 0,02), $p = 0,2$.

Динамика глобального КТП между двумя временными точками не различалась для фазы покоя и аденозинтрифосфат-индуцированного стресса в большей доле сегментов, данные отображены на «рисунке 20». Исключением был лишь сегмент 16, где мы отметили более значимое повышение КТП на 2 визите.

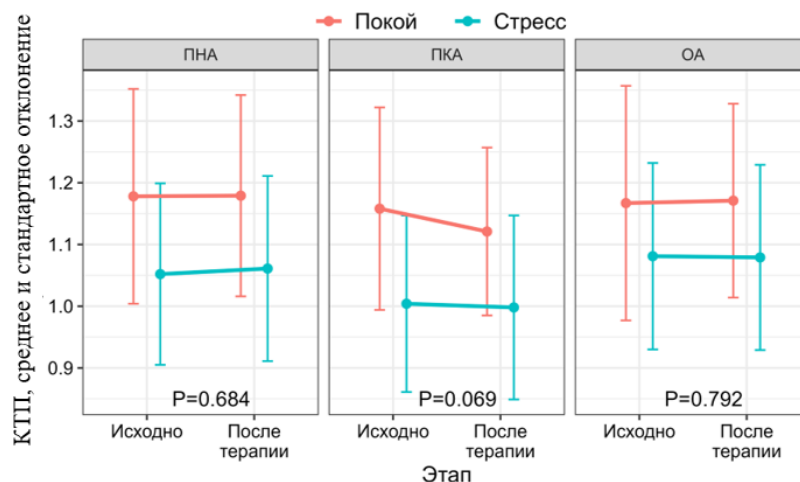


«Рисунок 20» – Динамика разницы коэффициента трансмуральной перфузии по данным объемной компьютерной томографии сердца в фазу покоя и в фазу стресса исходно и после терапии

Приведены P-value взаимодействия факторов «этап» (1 визит и 2 визит) и «фаза» (фаза покоя и фаза стресса) -(смешанная линейная модель со случайным эффектом «пациент»).

Мы также не отметили статистически значимое увеличение КТП при АТФ - индуцированном стрессе: ПНА – КТП на 1 визите $1,05 \pm 0,15$, на 2 визите $1,06 \pm 0,15$, разность средних $0,01$ (95 % ДИ – $0,01$; $0,03$), $p = 0,2$; ПКА – КТП на 1 визите $1,00 \pm 0,14$, на 2 визите $1,00 \pm 0,15$, разность средних $0,00$ (95 % ДИ – $0,02$; $0,02$), $p = 0,9$; ОА – КТП на 1 визите $1,08 \pm 0,15$, на 2 визите $1,08 \pm 0,15$, разность средних $0,01$ (95 % ДИ – $0,01$; $0,03$), $p = 0,4$.

Различия в динамике КТП по бассейнам КА между 1 и 2 визитами в обеих фазах (покоя/стресс) были статистически незначимы по трем группам сегментов, кровоснабжаемыми разными бассейнами КА, данные отображены на «рисунке 21». Взаимодействие факторов этап: фаза: артерия в смешанной линейной модели вида lmer (КТП ~ этап*фаза*артерия + (1| пациент) было статистически не значимо ($p = 0,356$). Таким образом, мы не получили различий в динамике между бассейнами трех магистральных КА.



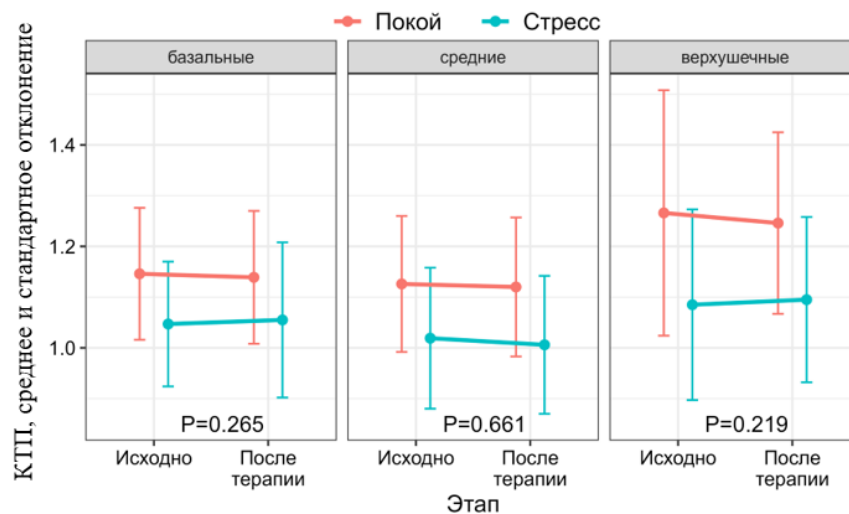
«Рисунок 21» – Динамика показателей перфузии по бассейнам основных коронарных артерий

Приведены P value взаимодействия факторов «этап» (1 точка и 2 точка) и «фаза» (стресс/покой) (смешанная линейная модель со случайным эффектом «пациент»). ПНА – передняя нисходящая артерия (сегменты 1,2,7,8,13,14), ПКА – правая коронарная артерия (сегменты 5,6,11,12,16), АО – огибающая артерия (сегменты 3,4,9,10,15).

В динамике КТП по сегментам не изменялся во всех трех областях миокарда в фазе покоя: базальные сегменты – разность средних 0,00 (95 % ДИ – 0,02; 0,02), $p = 0,8$; средние сегменты – разность средних 0,00 (95 % ДИ – 0,02; 0,02), $p = 0,9$; верхушечные сегменты – - 0,01 (95 % ДИ - 0,05; 0,03), $p = 0,7$.

В фазе стресса мы также не отметили изменений КТП в базальных сегментах (разность средних 0,01 (95 % ДИ – 0,01; 0,03), $p = 0,3$) и средних сегментах (разность средних 0,00 (95 % ДИ – 0,02; 0,01), $p = 0,7$), в верхушечных сегментах: разность средних 0,02 (95 % ДИ – 0,01; 0,05), $p = 0,13$.

Различия в динамике КТП между 1 и 2 визитами фаз покоя и стресса также значимых изменений не выявлено во всех трех областях миокарда, «рисунок 22». Взаимодействие факторов этап: фаза: область в смешанной линейной модели вида lmer (КТП ~ этап*фаза*область + (1| пациент)) было статистически не значимо ($-p = 0,342$).

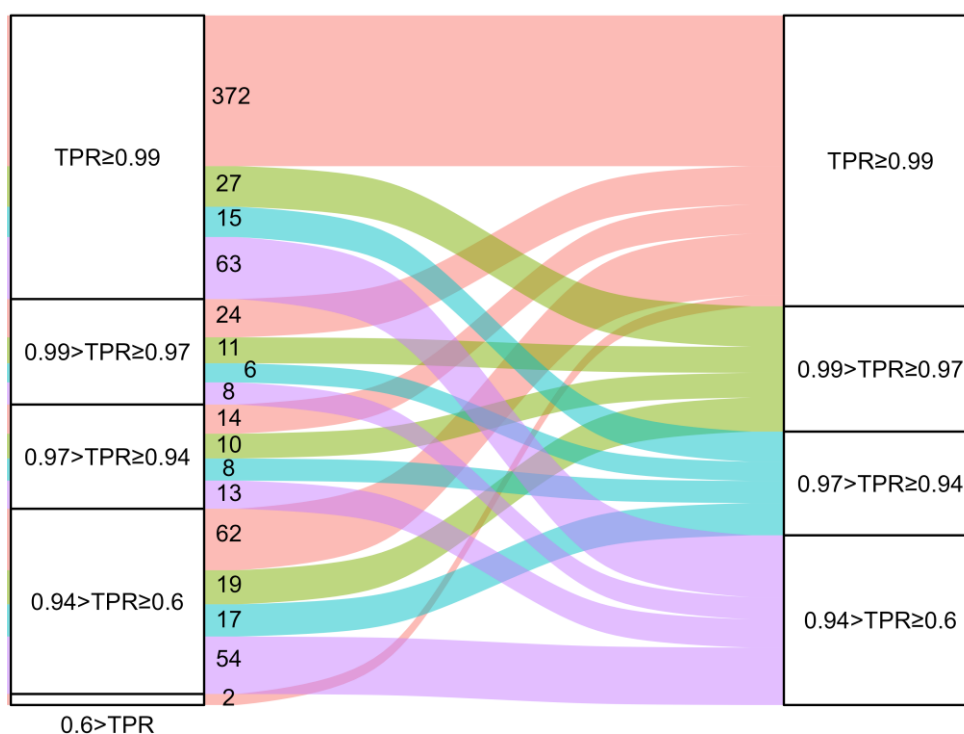


«Рисунок 22» – Динамика показателей перфузии по сегментам миокарда левого желудочка

Приведены p – value взаимодействия факторов «этап» и «фаза» (смешанная линейная модель со случайным эффектом «пациент»). Верхушечные сегменты – 1 – 6), средние сегменты – 7 – 12, верхушечные сегменты – 13 – 16.

«Из 736 сегментов (16 сегментов у 46 пациентов) изменение степени выраженности нарушения перфузии (градиция КТП) на 2 визите по сравнению с

исходным уровнем произошло в 291 случае (39 %), а в 445 случаях (61 %) даже в случае изменения КТП после терапии, степень выраженности нарушения оставалась в той же категории, что и была исходно. Динамика изменения тяжести нарушения перфузии представлена на «рисунке 23». При этом динамика категории тяжести нарушения перфузии была статистически значима $p < 0,001$ (тест МакНемара-Боукера). Иными словами, пациенты приверженные к трехкомпонентной терапии статистически значимо более вероятно сменят категорию по сравнению с исходной».



«Рисунок 23» – Динамика категории тяжести ишемии (среднее значение коэффициента трансмуральной перфузии в фазу стресса) между двумя этапами: на 1 и 2 точках

Представлены абсолютные частоты. Данные 165 случаев, когда был отмечен переход из одной категории в другую. Размер ячеек слева и справа соответствует квадратному корню количества сегментов, отнесенных к данной категории. (TPR – КТП – коэффициент трансмуральной перфузии). Изображение адаптировано [5]

На «рисунке 23» представлены варианты изменения категорий КТП у пациентов с улучшением и ухудшением динамики перфузии миокарда ЛЖ.

Розовым цветом закодированы сегменты миокарда ЛЖ, которые приобрели наилучшие показатели КТП в фазу стресса на 2 точке, и видно что изначально на 1 точке большинство сегментов (372) демонстрировали лучшие показатели КТП, и сохранили те же показатели ко 2 точке, но 102 сегмента изначально относились к худшим показателям и продемонстрировали положительную динамику в виде изменения значения КТП в сторону улучшения градации КТП; зеленый цвет кодирует сегменты имеющие слабо выраженное снижение КТП, из них изначально большинство сегментов (29) имели сниженное значение КТП, но 27 сегментов перешли в данную категорию с наиболее лучших значений КТП; голубым цветом обозначены сегменты с умеренно выраженным снижением КТП; а сегменты с резко сниженным значением КТП показаны фиолетовым цветом, изначально данные сегменты имели лучшие показатели, а ко 2 точке большая часть сегментов имели отрицательную динамику в виде перехода в резко сниженную категорию КТП. Получив такие результаты исследования, с первого взгляда кажущиеся хаотично распределенными, привели к необходимости проведения анализа, и выяснения причин, связанных с таким разнонаправленным переходом КТП по категориям. Мы провели анализ по оценке качества проводимой медикаментозной терапии, оценили приверженность пациентов к лечению, достижения целевых значений факторов риска атеросклероза и определили факторы, приводящие к ухудшению или улучшению значений КТП.

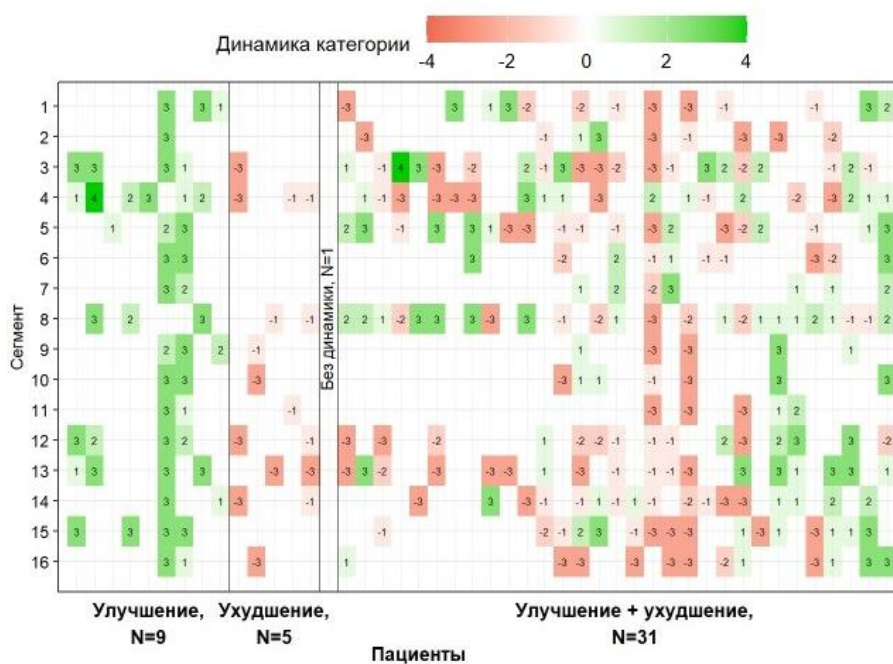
Учитывая выше представленные данные, мы не выявили статистически значимого увеличения КТП глобального, посегментарного, и по бассейнам разных КА, как в покое, так и при стрессе на 2 визите по сравнению с исходным этапом. Количество сегментов с ДП статистически значимо не изменилось: медиана исходно 4 [3; 7] (от 1 до 16) исходно, 4 [3; 8] (от 1 до 16), $p > 0,9$. Вместе с тем, как показано на «рисунке 23», у многих пациентов мы отметили изменение категории тяжести ишемии по глобальному полуколичественному показателю (КТП).

Мы отметили, что у 9 пациентов наблюдалась положительная динамика: переход категории тяжести ишемии (по выраженности КТП) в более легкую степень. Имеется 5 категорий для определения выраженности нарушения перфузии

миокарда ЛЖ: $\text{КТП} \geq 0,99$ (перфузия не нарушена), $0,99 > \text{КТП} \geq 0,97$, $0,97 > \text{КТП} \geq 0,94$, $0,94 > \text{КТП} \geq 0,6$ и $\text{КТП} < 0,6$.

У 5 пациентов произошло ухудшение – переход категории поражения в более неблагоприятную, а у 31 – динамика КТП разнонаправленна: по некоторым сегментам мы отметили ухудшение, по некоторым – улучшение, «рисунок 24».

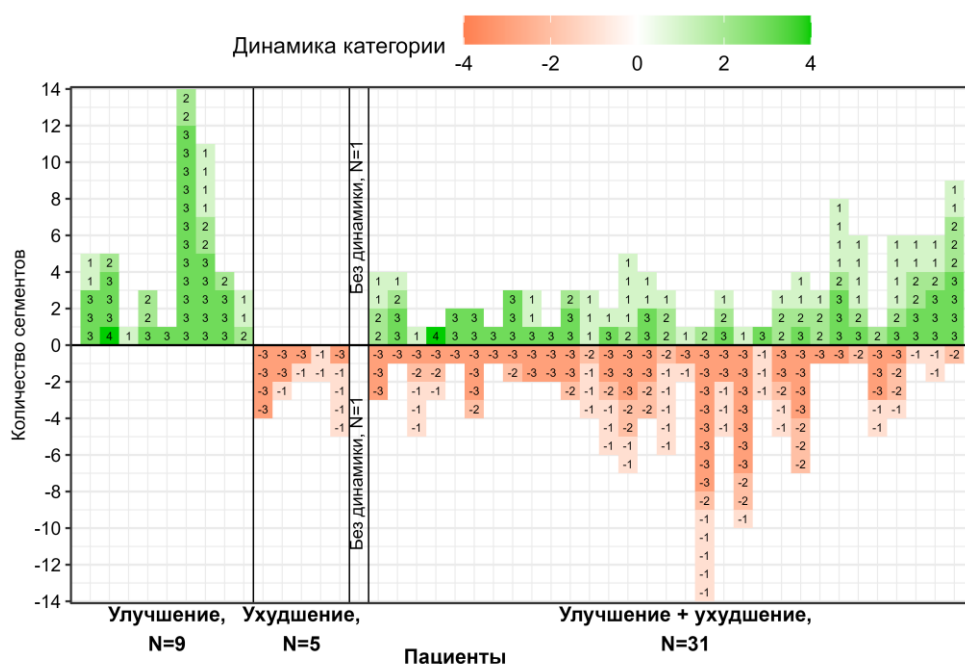
У пациентов с положительной динамикой отмечено улучшение на 1 – 14 сегментов на 1 – 3 категории. У пациентов с ухудшением – отрицательная динамика от 1 до 4 сегментов на 1 – 3 категории. У пациентов с двунаправленной динамикой – улучшение в 1 – 8 сегментах на 1 – 3 категории при ухудшении категории других 1 – 14 сегментов на 1 – 3 категории «рисунок 24».



«Рисунок 24» – Динамика изменения степени нарушения перфузии по сегментам между двумя этапами (на 1 и 2 визитах) у каждого из 46 пациентов. В ячейках приведено значение шага изменения категории (оттенки зеленого – ухудшение, оттенки кораллового – улучшение на одну или три категории).

На «рисунке 24 и 25» представлена динамика изменения степени нарушения перфузии миокарда ЛЖ (КТП по категориям) по сегментам между двумя точками.

9 пациентов имели только улучшение КТП ко 2 визиту, 5 пациентов только ухудшение, и 31 пациент разнонаправленную динамику.

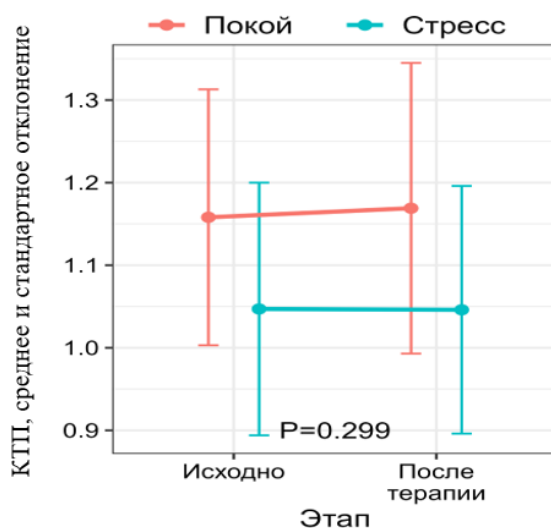


«Рисунок 25» – Количество сегментов, изменивших категорию тяжести нарушения перфузии у каждого пациента

В ячейках приведено значение шага изменения категории (оттенки зеленого – ухудшение, оттенки кораллового – улучшение на одну или три категории)

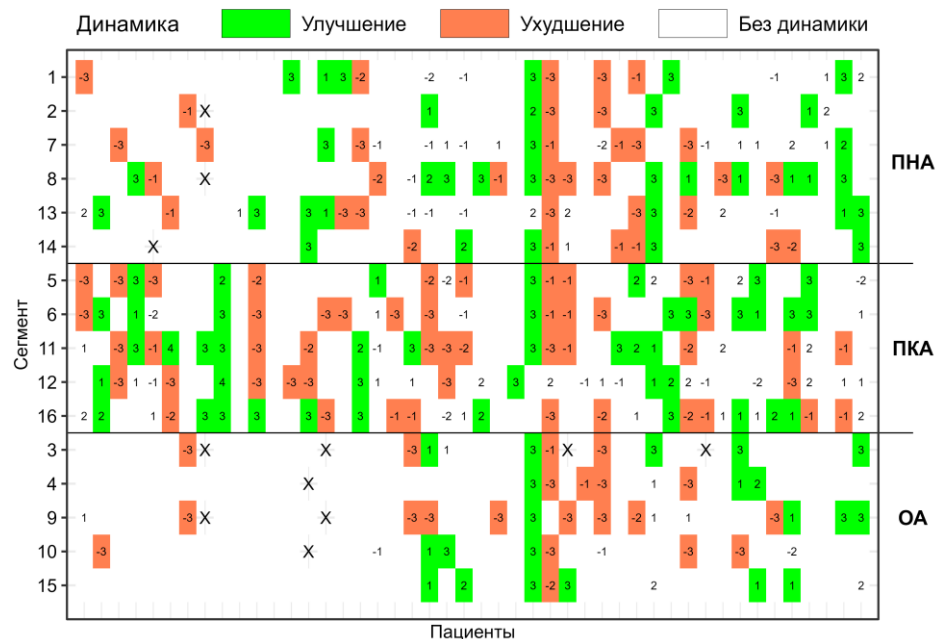
Различия в динамике КТП глобальной между исходным этапом и на 2 визите в фазу покоя и стресса были статистически не значимы у пациентов, «рисунок 26». Взаимодействие факторов этап: фаза: категория_динамики в смешанной линейной модели вида lmer (КТП ~ этап*фаза*категория_динамики + (1| пациент)) было статистически не значимо ($p = 0,299$).

Исходя из данных «рисунка 26», мы не отметили различия в динамике КТП в фазах покоя и стресса.



«Рисунок 26» – Динамика глобального показателя коэффициента трансмуральной перфузии между 1 и 2 визитами

Приведен p – value взаимодействия факторов «этап» и «фаза» (смешанная линейная модель со случайным эффектом «пациент»).



«Рисунок 27» – Динамика категории ишемии миокарда левого желудочка по коэффициенту трансмуральной перфузии в различных локализациях

Область передней стенки демонстрировала улучшение полуколичественного показателя перфузии миокарда ЛЖ (КТП) 37 сегментов, преимущественно на 3 категории, и ухудшение 35 сегментов. В области нижней стенки положительная динамика отмечена в 44 сегментах на 1 – 4 категории и отрицательная динамика на 49 сегментов. По боковой стенке динамика в сторону улучшения произошла на 21 сегмент, и ухудшения на 21 сегмент.

3.6. Сопоставление динамики показателей перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии сердца с аденозинтрифосфатом с факторами риска атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий

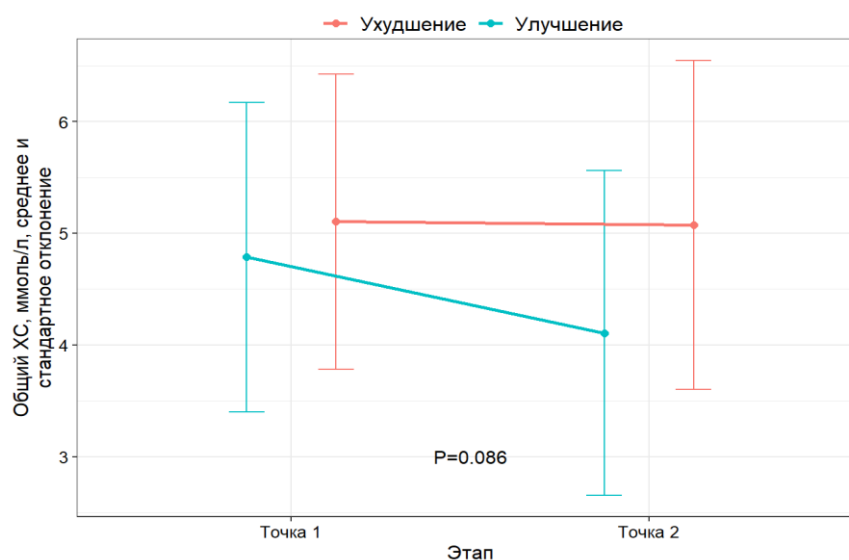
Таблица 13 – Сопоставление изменения коэффициента трансмуральной перфузии в зависимости от нарушения перфузии миокарда левого желудочка в динамике с факторами риска атеросклероза, трехкомпонентной терапии

Параметры	Улучшение n = 23	Ухудшение n = 23	p – value
Не 3-х МТ, n (%)	5 (22 %)	13 (57 %)	0,033
3-х МТ, n (%)	18 (78 %)	10 (43 %)	
Мужчины, n (%)	5 (22 %)	8 (35 %)	0,514
Женщины, n (%)	18 (78 %)	15 (65 %)	
ИМТ кг/м ² , М ± SD	28 ± 3,7	28 ± 4,7	0,767
сАД мм рт.ст., М ± SD	121 ± 18	130 ± 15	0,088
дАД мм рт.ст., М ± SD	77 ± 10	80 ± 7	0,213
Глюкоза ммоль/л, М ± SD	5,44 ± 1,22	5,57 ± 2,11	0,790
ОбХС ммоль/л, М ± SD	4,11 ± 1,45	5,07 ± 1,47	0,030
ХС ЛПНП ммоль/л, М ± SD	2,22 ± 1,25	2,91 ± 1,12	0,056
ХС ЛПВП ммоль/л, М ± SD	1,33 ± 0,32	1,35 ± 0,27	0,811
ТГ ммоль/л, М ± SD	1,09 [0,80; 1,46]	1,33 [0,94; 2,28]	0,206
КТ-КАГ, n (%)			0,131
- интактные	17 (74 %)	11 (50 %)	
- начальные изменения	6 (26 %)	9 (41 %)	
- пограничные изменения	-	2 (9 %)	
Количество сегментов с ДП, Ме [Q1; Q3]	3 [1; 4]	8 [4; 9]	< 0,001

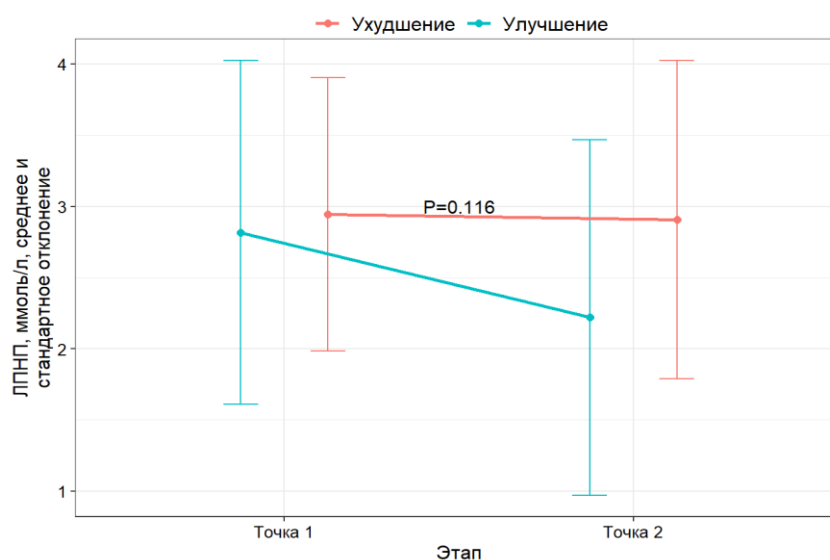
Примечание: ДП – дефект перфузии; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление; КТ-КАГ – коронароангиография по данным компьютерной томографии; КТП – коэффициент трансмуральной перфузии; Стресс-MPT – магнитно-резонансная томография; 3-х МТ – трехкомпонентная медикаментозная терапия; ОБХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды, данные представлены как – $M \pm SD$ среднее \pm стандартное отклонение, Me (медиана) [Q1; Q3] – интерквартильный размах, n – абсолютное число пациентов и (%) – от общего числа.

Проводилось сравнение между 2 группами пациентов, в зависимости от ухудшения или улучшения КТП по данным полуколичественного анализа объемной КТ сердца с АТФ с факторами риска атеросклероза, с оценкой анатомии КА, приверженностью к трехкомпонентной медикаментозной терапии. У каждого пациента на 2 визитах проводилась полуколичественная оценка, и в анализ входили все сегменты со значением КТП менее 0,99. Все пациенты были условно разделены на 2 группы в зависимости от ухудшения или улучшения категории КТП. И эти группы были сопоставлены по значению уровней факторов риска атеросклероза и от трехкомпонентной медикаментозной терапии на 2 визите. Результаты представлены в «таблице 13».

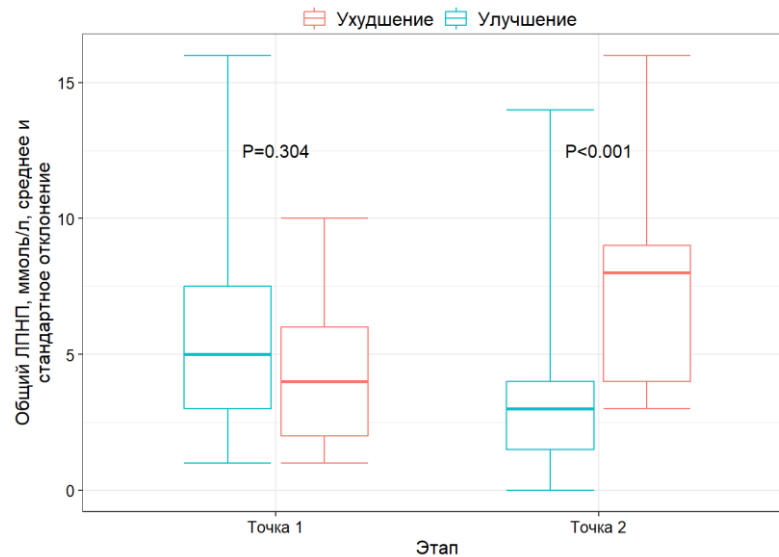
Пациенты с ухудшением КТП на 2 визите были менее привержены к назначенной лечащим врачом трехкомпонентной медикаментозной терапии. Среди факторов риска отмечалась динамика (АД, ТГ, ХС ЛПНП), однако различия не достигали статистической значимости. В группе пациентов с улучшением КТП статистическую разницу наблюдали по уровню ОБХС.



«Рисунок 28» – Динамика общего холестерина и коэффициента трансмуральной перфузии у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий



«Рисунок 29» – Динамика холестерина липопротеидов низкой плотности и коэффициента трансмуральной перфузии у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий



«Рисунок 30» – Динамика холестерина липопротеидов низкой плотности в зависимости от динамики перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии сердца с аденозинтрифосфатом

У всех пациентов исходно проводилась качественная оценка, и в анализ входили все сегменты с истинным ДП, полученные в фазу стресса, и на 2 визите оценивалась динамика изменения сегментов с ДП. Все пациенты были условно разделены на 2 группы в зависимости от ухудшения или улучшения по количеству сегментов с ДП. И эти группы были сопоставлены по значению уровней факторов риска атеросклероза и трехкомпонентной медикаментозной терапии в отдаленном периоде. Результаты представлены в «таблице 14».

Таблица 14 – Сопоставление изменения количества сегментов с дефектами перфузии в динамике с факторами риска, трехкомпонентной медикаментозной терапии

Параметры	Улучшение n = 26	Ухудшение n = 20	p – value
Не 3-х МТ, n (%)	9 (35 %)	9 (45 %)	0,550
3-х МТ, n (%)	17 (65 %)	11 (55 %)	

Продолжение таблицы 14

Параметры	Улучшение n = 26	Ухудшение n = 20	p – value
Мужчины, n (%)	4 (15 %)	9 (45 %)	0,046
Женщины, n (%)	22 (84 %)	11 (55 %)	
ИМТ кг/м ² , М ± SD	27 ± 3,8	30 ± 4,14	0,014
сАД мм рт.ст., М ± SD	120 ± 17	132 ± 15	0,020
дАД мм рт.ст., М ± SD	76 ± 8	81 ± 9	0,078
Глюкоза, ммоль/л, М ± SD	5,40 ± 1,14	5,64 ± 2,27	0,671
ОбХС, ммоль/л, М ± SD	4,45 ± 1,69	4,77 ± 1,30	0,480
ХС ЛПНП ммоль/л, М ± SD	2,35 ± 1,27	2,84 ± 1,13	0,179
ХС ЛПВП ммоль/л, М ± SD	1,39 ± 0,26	1,28 ± 0,33	0,224
ТГ ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	1,07 [0,80; 1,68]	1,28 [1,02; 2,05]	0,249
КТ-КАГ, n (%)			> 0,999
- интактные КА	5 (62 %)	1 (50 %)	
- начальные изменения КА	2 (25 %)	1 (50 %)	
- пограничные изменения КА	1 (12 %)	-	

Примечание: ДП – дефект перфузии; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; сАД – систолическое артериальное давление, дАД – диастолическое артериальное давление; КТ-КАГ – коронароангиография по данным компьютерной томографии; КТП – коэффициент трансмуральной перфузии; Стресс-МРТ – магнитно-резонансная томография; 3-х МТ- трехкомпонентная медикаментозная терапия; ОбХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды, данные представлены как данные представлены как – М ± SD среднее ± стандартное отклонение, Ме (медиана) [Q1; Q3] – интерквартильный размах, n – абсолютное число пациентов и (%) – от общего числа.

У пациентов, продемонстрировавших положительную динамику в виде снижения количества сегментов с ДП при повторном обследовании, преобладали женщины. Среди факторов риска атеросклероза – более низкий ИМТ и целевой уровень систолического артериального давления. Кроме того, у данной группы прослеживалась тенденция к снижению значений основных факторов риска атеросклероза, включая ИМТ, уровень АД, уровень ОбХС и ХС ЛПНП.

3.6. Сопоставление показателей перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом с клинико-инструментальными параметрами у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий

Таблица 15 – Оценка количества сегментов с дефектами перфузии миокарда левого желудочка с клинико-инструментальными показателями (исходно). Адаптировано из [6]

Клиника стенокардии					
Показатели	Типичная n = 37 (63 %)	Атипичная n = 12 (20 %)	Эквивалент n = 6 (10 %)	Безболевая n = 3 (5 %)	p – value
Количество сегментов с дефектами перфузии, Me [Q1; Q3]	4 [3 – 6]	7 [3 – 8]	5,5 [3 – 12]	3 [3 – 4]	0,234
Ишемическая динамика (депрессия сегмента ST) по данным ХМЭКГ					
	Депрессия сегмента ST n = 27 (46 %)		Без депрессии сегмента ST n = 32 (54 %)		p – value
Количество сегментов с дефектами перфузии, Me [Q1; Q3]	6 [3 – 8]		3 [2 – 6]		0,042

Примечание: ХМЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы, данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение, Me (медиана) [Q1; Q3] – интерквартильный размах, n – абсолютное число пациентов и (%) – от общего числа.

Проводилась оценка клиники стенокардии с количеством сегментов с ДП, и обращает на себя внимание, что пациенты с атипичной клиникой имеют больше сегментов с ДП. А также статистически значимо имеется ассоциация между большим количеством сегментов с ДП и проявлением изменения сегмента ST по данным ХМЭКГ.

Таблица 16 – Оценка сегментов с дефектами перфузии миокарда левого желудочка с клинико-инструментальными показателями (2 визит)

Клиника стенокардии					
Показатели	Типичная n = 27 (57 %)	Атипичная n = 13 (28 %)	Эквивалент n = 5 (11 %)	Безболевая n = 1 (2 %)	p – value
Количество сегментов с дефектами перфузии, Ме [Q1; Q3]	4 [3 – 8]	8 [4 – 10]	3 [1 – 8]	6 [6 – 6]	0,153
Ишемическая динамика (депрессия сегмента ST) по данным ХМЭКГ					
	Депрессия сегмента ST n = 15 (33 %)		Без депрессии сегмента ST n = 30 (66 %)		p- value
Количество сегментов с дефектами перфузии, Ме [Q1; Q3]	8 [3 – 8]		4 [2 – 8]		0,181

На 2 точке также прослеживалась тенденция, демонстрирующая ассоциацию между атипичной клиникой стенокардии и большим количеством сегментов с ДП.

Таблица 17 – Сопоставление параметров перфузии миокарда левого желудочка в зависимости от наличия депрессии сегмента ST по данным холтеровского мониторингирования электрокардиограммы (исходно)

Показатели	Без депрессии ST N = 30	Депрессия ST N = 27	p –value
Количество сегментов с ДП, М ± SD	4 ± 3	6 ± 4	0,074
КТП в фазу стресса для сегментов с КТП менее 0,99, М ± SD	0,89 ± 0,06	0,91 ± 0,05	0,378

КТП в фазу покоя, $M \pm SD$	$1,18 \pm 0,10$	$1,15 \pm 0,05$	0,162
------------------------------	-----------------	-----------------	-------

Примечание: ДП- дефект перфузии; КТП- коэффициент трансмуральной перфузии

Таблица 18 – Распределение параметров перфузии миокарда левого желудочка в зависимости изменения сегмента ST в момент инфузии аденозинтрифосфата (отдаленный период)

Изменение сегмента ST на фоне введения АТФ			
Показатели	Без депрессии ST	Депрессия ST	p – value
n (%)	38 (83 %)	8 (17%)	
КТП в зонах гипоперфузии, $M \pm SD$	$0,92 \pm 0,08$	$0,91 \pm 0,03$	0,849
Количество сегментов с ДП, $M \pm SD$	$5 \pm 3,5$	7 ± 4	0,288

Примечание: ДП- дефект перфузии; КТП- коэффициент трансмуральной перфузии

Учитывая данные «таблиц 17, 18» выявлена ассоциация между регистрацией депрессии сегмента ST в ходе инфузии АТФ у пациентов и количеством сегментов с ДП на порядок больше.

Таблица 19 – Сопоставление клинических характеристик пациентов с количеством дефектов перфузии левого желудочка (исходно). Адаптировано из [6]

Показатели	1 – 3 ДП n = 24 (41 %)	4 – 7 ДП n = 22 (37 %)	8 – 16 ДП n = 13 (22 %)	p – value
Пол, n (%)				
мужской	11 (46 %)	3 (14 %)	4 (31 %)	0,057
женский	13 (54 %)	19 (86 %)	9 (69 %)	
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	52 [48 – 57]	58 [46 – 64]	54 [45 – 59]	0,400
ИМТ, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	29 [26 – 31]	27 [25 – 32]	29 [26 – 30]	0,607
СД 2 типа, n (%)	8 (33 %)	4 (18 %)	1 (8 %)	0,200
АГ, n (%)	20 (83 %)	17 (77 %)	10 (77 %)	0,843
Курение, n (%)	7 (29 %)	3 (14 %)	1 (8 %)	0,364

Продолжение таблицы 19

Показатели	1 – 3 ДП n = 17 (37 %)	4 – 7 ДП n = 11 (24 %)	8 – 16 ДП n = 18 (39 %)	p – value
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	9 (37 %)	9 (41 %)	9 (69 %)	0,163
ОбХС, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	5,03 [4,24 – 5,65]	5,33 [4,08 – 5,9]	4,03 [3,48 – 5,58]	0,365
ХС ЛПНП, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	2,88 [1,81 – 3,53]	3,07 [2,12 – 3,69]	2,27 [1,75 – 3,50]	0,396
ТГ, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	1,21 [1,0 – 2,15]	1,21 [0,89 – 1,61]	1,18 [0,91 – 1,35]	0,297
Глюкоза, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	5,42 [4,99 – 5,86]	5,02 [4,80 – 5,37]	5,2 [4,80 – 5,54]	0,150
КТП в фазу покоя, Ме [Q1; Q3]	1,17 [1,12 – 1,19]	1,16 [1,10 – 1,18]	1,14 [1,12 – 1,18]	0,478
КТП в фазу стресса, Ме [Q1; Q3]	0,90 [0,86 – 0,93]	0,91 [0,89 – 0,92]	0,93 [0,87 – 0,94]	0,287

Примечание: АГ – артериальная гипертония; ДП – дефект перфузии; ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СД – сахарный диабет; КТП – коэффициент трансмуральной перфузии; ОбХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды, данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение, Ме (медиана) [Q1; Q3] – интерквартильный размах, n – абсолютное число пациентов и (%) – от общего числа.

Таблица 20 – Сопоставление клинических характеристик пациентов с количеством дефектов перфузии левого желудочка (2 визит)

Показатели	1 – 3 ДП n = 17 (37 %)	4 – 7 ДП n = 11 (24 %)	8 – 16 ДП n = 18 (39 %)	p – value
мужской, n (%)	4 (23 %)	2 (18 %)	7 (39 %)	0,534
женский, n (%)	13 (77 %)	9 (82 %)	11 (61 %)	
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	63 [55 – 68]	54 [48 – 63]	55 [39 – 61]	0,055
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	27 [25 – 28]	29 [27 – 31]	29 [26 – 31]	0,213
СД 2 типа, n (%)	6 (35 %)	2 (18 %)	2 (12 %)	0,286
АГ, n (%)	14 (82 %)	9 (82 %)	14 (78 %)	1,000
сАД, мм рт.ст., Ме [Q1; Q3]	120 [110 – 130]	120 [115 – 130]	122,5 [120 – 135]	0,209

Продолжение таблицы 20

Показатели	1 – 3 ДП n = 17 (37 %)	4 – 7 ДП n = 11 (24 %)	8 – 16 ДП n = 18 (39 %)	p – value
дАД, мм рт.ст., Ме [Q1; Q3]	70 [70 – 80]	80 [70 – 80]	80 [80 – 89]	0,036
Курение, n (%)	2 (12 %)	2 (18 %)	0 (0 %)	0,410
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	7 (41 %)	5 (45 %)	9 (50 %)	0,929
ОбХС, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	3,58 [3,17 – 4,20]	4,05 [3,28 – 5,61]	4,61 [3,85 – 6,5]	0,100
ХС ЛПНП, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	1,56 [1,39 – 3,16]	2,22 [1,72 – 3,59]	2,4 [1,98 – 3,96]	0,032
ТГ, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	1,05 [0,81 – 1,25]	1,22 [1,05 – 1,87]	1,48 [0,8 – 2,51]	0,246
Глюкоза, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	5,1 [4,79 – 6,3]	5,0 [4,9 – 5,3]	5,05 [4,69 – 5,3]	0,686
КТП в фазу покоя, Ме [Q1; Q3]	1,15 [1,13 – 1,21]	1,15 [1,13 – 1,19]	1,13 [1,08 – 1,18]	0,844
КТП в фазу стресса, Ме [Q1; Q3]	0,91 [0,87 – 0,97]	0,92 [0,86 – 0,96]	0,92 [0,90 – 0,93]	0,844

Примечание: АГ – артериальная гипертония; ДП – дефект перфузии; ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СД – сахарный диабет; КТП – коэффициент трансмуральной перфузии; ОбХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды, данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение, Ме (медиана) [Q1; Q3] – интерквартильный размах, n – абсолютное число пациентов и (%) – от общего числа.

Проводилось межгрупповое сравнение клинических характеристик пациентов в зависимости от количества сегментов с ДП. Анализ выполнен у 24 пациентов, имеющих от 1 до 3 сегментов с ДП, у 22 пациентов с количеством сегментов с ДП от 4 до 7, и у 13 пациентов, имеющих от 8 и более сегментов с ДП на 1 точке. Анализ выполнен у 17 пациентов, имеющих от 1 до 3 сегментов с ДП, у 11 пациентов с количеством сегментов с ДП от 4 до 7, и у 18 пациентов, имеющих от 8 и более сегментов с ДП на 2 точке. На 2 точке достоверно отмечается разница

между уровнем ХС ЛПНП и дАД в трех группах пациентов (наиболее высокий уровень ХС ЛПНП и дАД), и группа с количеством сегментов от 1 до 3 имеет самый низкий уровень ХС ЛПНП и дАД.

Таблица 21 – Сопоставление параметров перфузии миокарда левого желудочка и факторов риска атеросклероза в зависимости от клиники стенокардии (2 визит)

Показатели	Типичная n = 27 (60 %)	Атипичная n = 13 (29 %)	Эквивалент n = 5 (11 %)	p – value
КТП стресс, М ± SD	0,92 ± 0,05	0,90 ± 0,04	1,01 ± 0,20	0,022
КТП покой, М ± SD	1,17 ± 0,06	1,12 ± 0,04	1,18 ± 0,08	0,010
Количество сегментов с ДП, М ± SD	5 ± 3	8 ± 4	4 ± 4	0,036
ИМТ ≥ 25 кг/м ² , n (%)	18 (67 %)	11 (92 %)	5 (100 %)	0,138
АД ≥ 130/80 мм рт.ст.	6 (22 %)	7 (58.3 %)	2 (40 %)	0,087
Глюкоза ≥ 6 ммоль/л, n (%)	11 (41 %)	7 (58 %)	4 (80 %)	0,247
ОбХС ≥ 4 ммоль/л, n (%)	12 (44 %)	8 (67 %)	0 (0 %)	0,047
Хс-ЛПНП ≥ 1,4 ммоль/л, n (%)	25 (93 %)	11 (92 %)	4 (80 %)	0,571
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л, n (%)	7 (26 %)	6 (50 %)	0 (0 %)	0,119
Депрессия ST по ХМЭКГ, n (%)	9 (35 %)	5 (42 %)	0 (0 %)	0,260

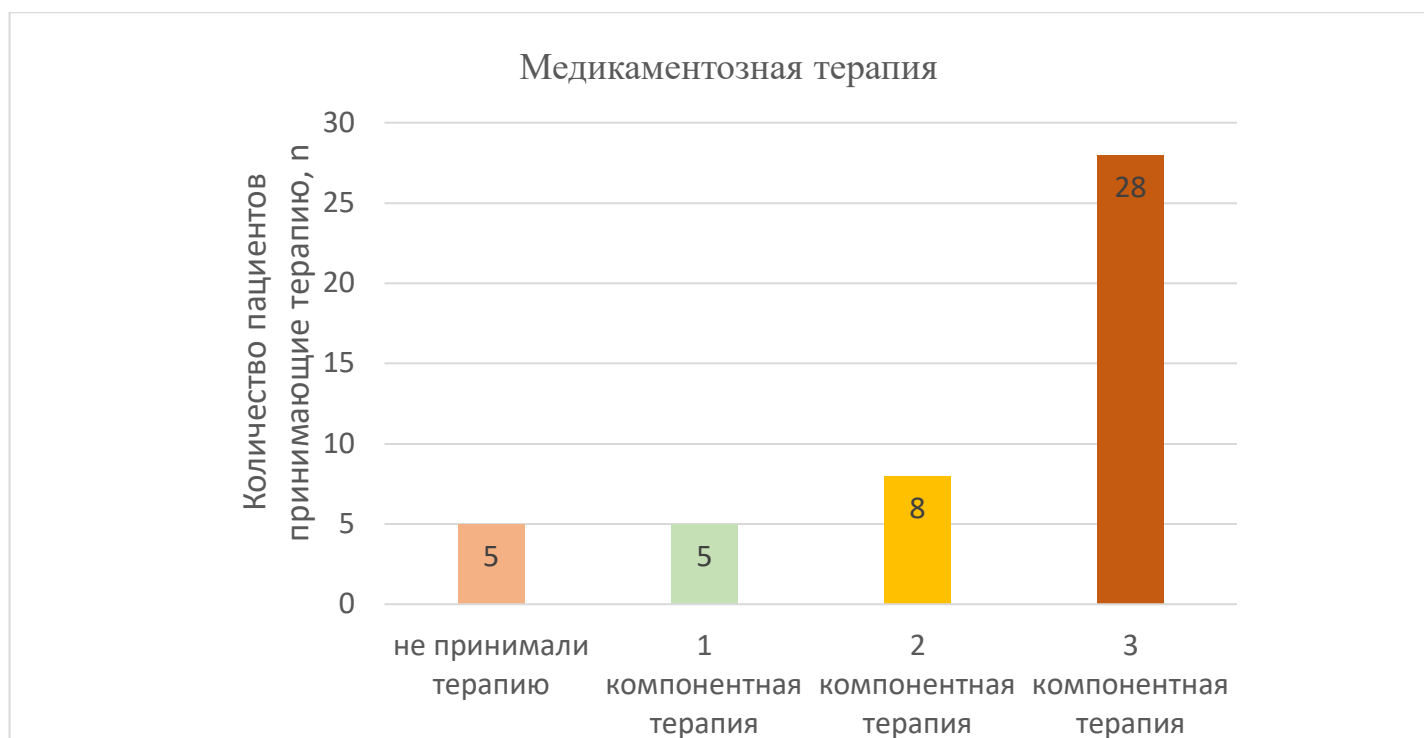
Примечание: АД – артериальное давление; ДП – дефект перфузии; ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СД – сахарный диабет; КТП – коэффициент трансмуральной перфузии; ОбХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды, данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, Me (медиана) [Q1; Q3] – интерквартильный размах, n – абсолютное число пациентов и (%) – от общего числа.

Аналогичным образом проведен межгрупповой анализ между параметрами перфузии миокарда ЛЖ и факторами риска атеросклероза в зависимости от клиники стенокардии. Полуколичественные и качественные показатели перфузии

миокарда ЛЖ статистически хуже у пациентов с атипичной формой стенокардии, чем у пациентов с типичной клиникой и эквивалентом стенокардии. Также продемонстрировано, что большинство пациентов с атипичной клиникой стенокардии отмечались повышенные значения ОБХС.

3.7. Сопоставление динамики параметров перфузии миокарда по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом в зависимости от комплаентности к трехкомпонентной медикаментозной терапии

«Приверженность пациентов к терапии была оценена на второй точке. Из 46 пациентов – трехкомпонентную медикаментозную терапию получали 28 (61 %), 8 (17 %) находились на 2-х компонентной терапии, 5 (11 %) пациентов принимали 1-о компонентную терапию, это в большинстве случаев была антиангинальная терапия, 5 (11 %) пациентов от терапии отказались спустя некоторое время после первой госпитализации». В исследовании оценивалась эффективность комбинированной терапии как в целом, так и различных схем медикаментозной терапии, классифицированных по количеству включенных фармакологических групп. Трёхкомпонентная терапевтическая схема предусматривала одновременное применение антиангинальных, антитромботических и гиполипидемических препаратов. Двухкомпонентная терапия включала использование комбинации двух из перечисленных классов лекарственных средств, тогда как однокомпонентная терапия заключалась в монотерапии препаратом из одной из указанных фармакологических групп.



«Рисунок 31» – Распределение пациентов в зависимости от характера медикаментозной терапии

Таблица 22 – Изменение параметров перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии сердца с аденозинтрифосфатом и качества жизни в зависимости от трехкомпонентной медикаментозной терапии.

Адаптировано из [5]

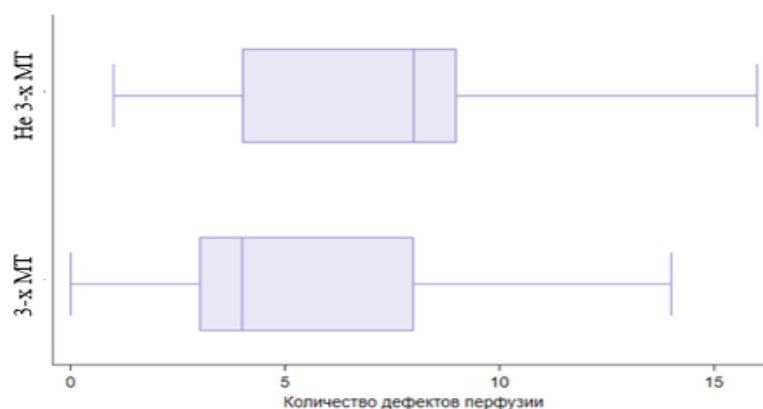
Показатели	Не 3-х МТ n = 18 (39 %)	3-х МТ n = 28 (61 %)	p – value
Изменение КТП в фазу стресса, М ± SD	0,02 ± 0,07	- 0,02 ± 0,11	0,01
Изменение КТП в фазу покоя, М ± SD	- 0,01 ± 0,07	0,00 ± 0,10	0,817
Изменение КТП в зонах гипоперфузии (фаза стресса), М ± SD	0,01 ± 0,17	0,07 ± 0,13	0,08

Продолжение таблицы 22

Показатели	Не 3-х МТ n = 18 (39 %)	3-х МТ n = 28 (61 %)	p – value
Изменение количества сегментов с дефектом перфузии, М ± SD	2 ± 4	-1 ± 4	0,020
Опросник SAQ			
Изменение ограничения физической нагрузки, М ± SD	5 ± 15	4 ± 13	0,747
Изменение стабильности стенокардии, М ± SD	17 ± 46	9 ± 43	0,566
Изменение частоты стенокардии, М ± SD	4 ± 20	10 ± 16	0,271
Изменение удовлетворенности лечением, М ± SD	1 ± 17	4 ± 19	0,570
Изменение отношения к заболеванию, М ± SD	3 ± 21	6 ± 17	0,676
Изменение общей, М ± SD	6 ± 17	7 ± 15	0,923

Примечание: КТП – коэффициент трансмуральной перфузии; 3-х МТ – трехкомпонентная медикаментозная терапия; данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.

По результатам проведенного анализа в отношении параметров перфузии миокарда ЛЖ и КЖ на фоне проводимой медикаментозной терапии, отмечено, что пациенты, приверженные к трехкомпонентной терапии, демонстрировали достоверную положительную динамику параметров перфузии миокарда ЛЖ, преимущественно дельты количества сегментов ДП и дельты КТП в фазу стресса, без достоверной динамики в отношении КЖ. Данные представлены в «таблице 22».



«Рисунок 32» – «Ящик с усами», иллюстрирующий количество сегментов с дефектами перфузии миокарда левого желудочка в зависимости от характера медикаментозной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий. Изображение адаптировано из [5]

Отмечается тенденция к уменьшению количества сегментов с ДП у пациентов с ИБОКА на фоне приема трехкомпонентной медикаментозной терапии, по сравнению с пациентами без трехкомпонентной медикаментозной терапии.

Таблица 23 – Ассоциация между типом терапии и изменением коэффициентом трансмуральной перфузии в фазу стресса и в фазу покоя по данным объемной компьютерной томографии сердца с аденозинтрифосфатом. Адаптировано из [4]

Тип терапии	КТП в фазу стресса			КТП в фазу покоя		
	Коэффиц иент регрессии	Me [Q1; Q3]	p – value	Коэффиц иент регрессии	Me [Q1; Q3]	p – value
0		- 0,014 [- 0,083; 0,000]			0,003 [- 0,018; 0,038]	

Продолжение таблицы 23

Тип терапии	КТП в фазу стресса			КТП в фазу покоя		
	Коэффициент регрессии	Me [Q1; Q3]	p – value	Коэффициент регрессии	Me [Q1; Q3]	p – value
1	0,060	-0,015 [-0,064; 0,085]	0,362	0,022	0,008 [-0,043; 0,104]	0,727
2	0,060	-0,055 [-0,097; 0,022]	0,252	-0,013	0,011 [-0,073; 0,025]	0,789
3	0,078	0,026 [-0,297; 0,053]	0,074	-0,004	-0,003 [-0,035; 0,066]	0,910

Примечание: тип терапии: 0 – без терапии; 1 – статины; 2 – антиангинальные препараты; 3 – комбинация – статины+антиангинальные препараты, КТП – коэффициент трансмуральной перфузии; данные представлены как данные представлены как – Me – медиана, [Q1; Q3] – интерквартильный размах, n – абсолютное число пациентов и (%) – от общего числа.

На фоне приема комбинированной терапии (антиангинальной+статины) отмечалась тенденция в сторону увеличения КТП в фазу стресса у пациентов с ИБОКА по сравнению с отсутствием терапии. Данные представлены в «таблице 23».

Таблица 24 – Ассоциация между типом терапии и сегментами с дефектами перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии сердца с аденозинтрифосфатом. Адаптировано из [4]

Ассоциация между типом терапии и изменением сегментов с ДП миокарда левого желудочка по данным объемной КТ сердца с АТФ			
Тип терапии	Коэффициент регрессии	Me [Q1; Q3]	p – value
0		3 [0; 5]	
1	- 3,800	0 [- 3; 3]	0,180
2	- 2,085	0 [0; 4]	0,359
3	- 4,541	0 [-3; 2]	0,015
Ассоциация между типом терапии и количеством сегментов с ДП миокарда ЛЖ на 2 визите по данным объемной КТ сердца с АТФ			
0		9 [8; 9]	
1	- 2,933	6 [3; 8]	0,260
2	- 2,885	4 [1; 10]	0,167
3	- 3,664	4 [3; 8]	0,033

Примечание: тип терапии: 0 – без терапии; 1 – статины; 2 – антиангинальные препараты; 3 – комбинация – статины+антиангинальные препараты; АТФ – аденозинтрифосфат; ДП – дефект перфузии; КТ – компьютерная томография; КТП – коэффициент трансмуральной перфузии; данные представлены как данные представлены как – Me – медиана, [Q1; Q3] – интерквартильный размах, n – абсолютное число пациентов и (%) – от общего числа.

На фоне приема комбинированной терапии (антиангинальной+статины) отмечалась достоверная тенденция в сторону уменьшения сегментов с ДП на 3.6 сегмента у пациентов с ИБОКА в сравнении с отсутствием терапии. Данные представлены в «таблице 24».

Таблица 25 – Ассоциация между типом терапии и качеством жизни по Сиэттлскому опроснику

Ассоциация между типом терапии и изменением шкалы ограничения физической нагрузки по Сиэттлскому опроснику			
Тип терапии	Коэффициент регрессии	M ± SD	p – value
0		- 1,2 ± 12,8	
1	9,2	8 ± 14,4	0,337
2	17,2	16 ± 15,11	0,025
3	3,4	2,16 ± 12,6	0,595
Ассоциация между типом терапии и изменением шкалы частоты стенокардии по Сиэттлскому опроснику			
0		- 10 ± 7,07	
1	23,3	13,33 ± 5,77	0,056
2	25,7	15,71 ± 19,88	0,009
3	18,7	8,7 ± 17,46	0,020
Ассоциация между типом терапии и изменением шкалы стабильности стенокардии по Сиэттлскому опроснику			
0		0 ± 63,7	
1	25	25 ± 43,3	0,440
2	32,14	32,14 ± 34,50	0,216
3	8,06	8,06 ± 43,00	0,706
Ассоциация между типом терапии и изменением шкалы удовлетворенности лечением по Сиэттлскому опроснику			
0		- 12,6 ± 12,25	
1	14,93	2,33 ± 4,04	0,234
2	25,02	12,42 ± 14,47	0,013
3	16,37	3,77 ± 18,71	0,048
Ассоциация между типом терапии и изменением шкалы отношения к заболеванию по Сиэттлскому опроснику			
0		3,4 ± 15,30	

Продолжение таблицы 25

Тип терапии	Коэффициент регрессии	M ± SD	p – value
1	10,6	14 ± 19,05	0,445
2	- 4,4	- 1 ± 16,71	0,693
3	2,11	5,51 ± 19,87	0,817

Примечание: тип терапии: 0 – без терапии; 1 – статины; 2 – антиангинальные препараты; 3 – комбинация – статины+антиангинальные препараты; данные представлены как данные представлены как – Me – медиана, [Q1; Q3] – интерквартильный размах, n – абсолютное число пациентов и (%) – от общего числа; SAQ – Seattle angel questionnaire (Сиэттлский опросник стенокардии).

На фоне приема антиангинальной терапии (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов, нитраты, никорандил, ранолозин, ивабрадин) имелась статистически значимая ассоциация между приемом антиангинальной терапии, комбинированной терапии и динамикой КЖ у пациентов с ИБОКА. Данные представлены в «таблице 25».

3.8. Изменение показателей перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии с аденозинтрифосфатом у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий в зависимости от значений факторов риска атеросклероза

Таблица 26 – Различия показателей перфузии миокарда левого желудочка в зависимости от уровня холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий на 2 визите. Адаптировано из [4]

Показатели	ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л	ХС ЛПНП ≥ 1,4 ммоль/л	p – value
n	7 (15 %)	39 (85 %)	
Количество сегментов с ДП на 2 визите, Me [Q1; Q3]	2 [0; 3]	6 [3; 8]	< 0,001

Продолжение таблицы 26

Показатели	ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л	ХС ЛПНП ≥ 1,4 ммоль/л	p – value
КТП в фазу стресса, М ± SD	1,140 ± 0,120	1,020 ± 0,070	0,004
ΔКТП в зонах гипоперфузии (фаза стресса), М ± SD	0,038 ± 0,153	- 0,130 ± 0,146	0,084
ΔКоличества сегментов с ДП, Ме [Q1; Q3]	-1 [- 3; 0]	0 [- 2; 3]	0,108

Примечание: ДП – дефект перфузии; КТП – коэффициент трансмуральной перфузии; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; данные представлены как данные представлены как – Ме – медиана, [Q1; Q3] – интерквартильный размах.

Целевого уровня ХС ЛПНП (< 1,4 ммоль/л) достигли 7 (15 %) пациентов. При анализе параметров перфузии миокарда ЛЖ в динамике, в частности сравнения разности глобального КТП с достижением целевого уровня ХС ЛПНП не получена достоверная динамика в виде его увеличения, тем не менее мы выявили статистически значимую ассоциацию между КТП рассчитанного только в фазу стресса и уровнем ХС ЛПНП. А также имеется достоверная динамика в виде меньшего количества сегментов с ДП на фоне достижения целевого уровня ХС ЛПНП. Данные представлены в «таблице 26».

Таблица 27 – Различия показателей перфузии миокарда левого желудочка в зависимости от уровня триглицеридов у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий на 2 визите

Показатели	ТГ < 1,7 ммоль/л	ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	p – value
n	33 (72 %)	13 (28 %)	
Количество сегментов с ДП, Ме [Q1; Q3]	8 [4; 9]	4 [3; 8]	0,06
КТП в фазу стресса, М ± SD	1,07 ± 0,10	1,00 ± 0,07	0,01
ΔКТП в зонах гипоперфузии (фаза стресса), М ± SD	- 0,04 ± 0,16	- 0,06 ± 0,14	0,86
ΔКоличества сегментов с ДП, Ме [Q1; Q3]	1 [0; 2]	0 [- 3; 2]	0,13

Примечание: ДП – дефект перфузии; КТП – коэффициент трансмуральной перфузии; ТГ – триглицериды; данные представлены как данные представлены как – Ме – медиана, [Q1; Q3] – интерквартильный размах.

У пациентов с достижением целевого уровня триглицеридов отмечена достоверная ассоциация с улучшением показателя КТП в фазу стресса. Оценка остальных параметров представлена в «таблице 27».

Таблица 28 – Сравнение показателей перфузии миокарда ЛЖ в зависимости от уровня систолического артериального давления у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий на 2 визите

Показатели	сАД \leq 120 мм рт.ст.	сАД $>$ 120 мм рт.ст.	p – value
n	28 (61 %)	18 (39 %)	
Количество сегментов с ДП, Ме [Q1; Q3]	4 [2; 8]	6 [3; 9]	0,22
КТП в фазу стресса, М \pm SD	1,04 \pm 0,09	1,05 \pm 0,09	0,27
Δ КТП в зонах гипоперфузии (фаза стресса), М \pm SD	- 0,02 \pm 0,14	- 0,07 \pm 0,17	0,33
Δ Количества сегментов с ДП, Ме [Q1; Q3]	0 [- 3; 2]	1 [0; 3]	0,07

Примечание: ДП – дефект перфузии; КТП – коэффициент трансмуральной перфузии; с АД – систолическое артериальное давление; данные представлены как данные представлены как – Ме – медиана, [Q1; Q3] – интерквартильный размах.

При сравнении параметров перфузии миокарда ЛЖ с сАД статистически значимых различий получено не было.

Таблица 29 – Сравнение показателей перфузии миокарда ЛЖ в зависимости от уровня диастолического артериального давления у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий на 2 визите

Показатели	дАД \leq 80 мм рт.ст.	дАД $>$ 80 мм рт.ст.	p – value
n	36 (78 %)	10 (22 %)	
Количество сегментов с ДП, Ме [Q1; Q3]	4 [3; 8]	8,5 [3; 12]	0,06

Продолжение таблицы 29

Показатели	дАД ≤ 80 мм рт.ст.	дАД > 80 мм рт.ст.	p – value
КТП в фазу стресса, М \pm SD	1,05 \pm 0,08	1,02 \pm 0,14	0,05
ΔКТП в зонах гипоперфузии (фаза стресса), М \pm SD	- 0,05 \pm 0,15	- 0,07 \pm 0,18	0,61
ΔКоличества сегментов с ДП, Ме [Q1; Q3]	0 [- 3; 2]	1,5 [0; 4]	0,03

Примечание: ДП – дефект перфузии; КТП – коэффициент трансмуральной перфузии; дАД – диастолическое артериальное давление; данные представлены как данные представлены как – Ме – медиана, [Q1; Q3] – интерквартильный размах.

В результате, при сравнении параметров перфузии миокарда ЛЖ с дАД на 2 точке, мы выявили статистически значимые различия по показателям КТП в фазу стресса и динамикой изменения количества сегментов с ДП у пациентов с достижением целевого уровня дАД и без.

Таблица 30 – Сравнение показателей перфузии миокарда ЛЖ в зависимости от уровня общего холестерина у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий на 2 визите

Показатели	ОбХС < 4 ммоль/л	ОбХС ≥ 4 ммоль/л	p – value
n	28 (61 %)	18 (39 %)	
Количество сегментов с ДП, Ме [Q1; Q3]	4 [2; 8]	7 [4; 10]	0,03
КТП в фазу стресса, М \pm SD	1,07 \pm 0,10	1,00 \pm 0,06	0,01
ΔКТП в зонах гипоперфузии (фаза стресса), М \pm SD	- 0,07 \pm 0,15	- 0,01 \pm 0,15	0,19
ΔКоличества сегментов с ДП, Ме [Q1; Q3]	-1 [- 3; 2]	1 [0; 3]	0,01

Примечание: ДП – дефект перфузии; КТП – коэффициент трансмуральной перфузии; дАД – диастолическое артериальное давление; ОбХС – общий холестерин; данные представлены как данные представлены как – Ме – медиана, [Q1; Q3] – интерквартильный размах.

Целевого уровня ОБХС (< 4 ммоль/л) достигли 28 (61 %) пациентов. При анализе параметров перфузии миокарда ЛЖ в динамике, в частности сравнения разности глобального КТП с достижением целевого уровня ОБХС не получена достоверная динамика в виде его увеличения, тем не менее мы выявили статистически значимую ассоциацию между КТП рассчитанного только в фазу стресса и уровнем ОБХС. А также имеется достоверная динамика в виде меньшего количества сегментов с ДП на фоне достижения целевого уровня ОБХС. Данные представлены в «таблице 30».

Таблица 31 – Сравнение показателей перфузии миокарда левого желудочка в зависимости от индекса массы тела у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий на 2 визите

Показатели	ИМТ < 25 кг/м ²	ИМТ ≥ 25 кг/м ²	p – value
n	10 (22 %)	36 (78 %)	
Количество сегментов с ДП, Ме [Q1; Q3]	3,5 [3; 8]	4 [3; 8]	0,74
КТП в фазу стресса, М \pm SD	1,02 \pm 0,05	1,05 \pm 0,10	0,54
Δ КТП в зонах гипоперфузии (фаза стресса), М \pm SD	0,02 \pm 0,11	- 0,07 \pm 0,16	0,08
Δ Количества сегментов с ДП, Ме [Q1; Q3]	0 [- 3; 0]	0,5 [- 1,5; 3]	0,31

Примечание: ДП – дефект перфузии; ИМТ – индекс массы тела; КТП- коэффициент трансмуральной перфузии; данные представлены как данные представлены как – Ме – медиана, [Q1; Q3] – интерквартильный размах.

При сравнении параметров перфузии миокарда ЛЖ с ИМТ статистически значимых различий получено не было.

Таблица 32 – Δ Коэффициента трансмуральной перфузии в фазу стресса в зависимости от значения факторов риска на 2 визите

Уровень факторов риска атеросклероза	Δ КТП в фазу стресса, М \pm SD	p – value
АД $< 130/80$ мм рт. ст., n = 31	0,01 \pm 0,06	0,111
АД $\geq 130/80$ мм рт. ст., n = 15	0,06 \pm 0,12	

Продолжение таблицы 32

Уровень факторов риска атеросклероза	Δ КТП в фазу стресса, М \pm SD	p – value
ИМТ, кг/м ² < 25, n = 10	0,02 \pm 0,07	0,688
ИМТ, кг/м ² \geq 25, n = 36	0,03 \pm 0,10	
ОбХС < 4 ммоль/л, n = 28	0,04 \pm 0,11	0,003
ОбХС \geq 4 ммоль/л, n = 18	0,01 \pm 0,07	
ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л, n=7	0,02 \pm 0,08	0,427
ХС ЛПНП \geq 1,4 ммоль/л, n=39	0,00 \pm 0,09	
ТГ < 1,7 ммоль/л, n = 33	0,03 \pm 0,10	0,360
ТГ \geq 1,7 ммоль/л, n = 13	0,01 \pm 0,05	

Примечание: АД – артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ОбХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды.

В ходе сравнения изменения разности КТП в фазу стресса в динамике (КТП после – КТП до) с достижением и не достижением целевых значений факторов риска атеросклероза, выявлена статистически значимая динамика КТП в группе с уровнем ОбХС менее 4 ммоль/л. С остальными показателями факторов риска достоверной ассоциации выявлено не было. Данные представлены в «таблице 32».

Таблица 33 – Δ Количества сегментов с дефектами перфузии в зависимости от наличия факторов риска атеросклероза на 2 визите

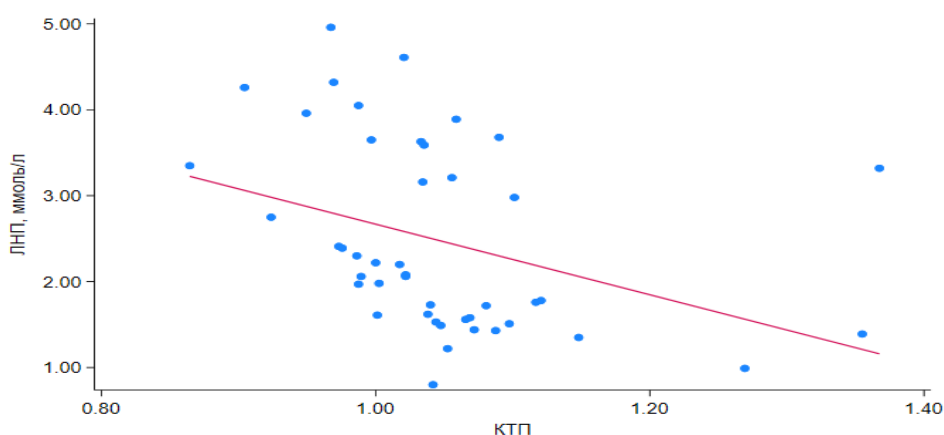
Уровень факторов риска атеросклероза	Δ Количества сегментов с ДП, М \pm SD	p – value
АД < 130/80 мм рт. ст., n = 31	-1 \pm 4	0,014
АД \geq 130/80 мм рт. ст., n = 15	2 \pm 4	
ИМТ, кг/м ² < 25, n = 10	-1 \pm 4	0,601
ИМТ, кг/м ² \geq 25, n = 36	0 \pm 4	
ОбХС < 4 ммоль/л, n = 28	-1 \pm 3	0,01
ОбХС \geq 4 ммоль/л, n = 18	2 \pm 3	
ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л, n = 7	-1 \pm 2	0,306
ХС ЛПНП \geq 1,4 ммоль/л, n=39	0 \pm 4	
ТГ < 1,7 ммоль/л, n = 33	0 \pm 5	0,450
ТГ \geq 1,7 ммоль/л, n = 13	1 \pm 2	
Глюкоза \leq 6 ммоль/л, n = 40	-2 \pm 6	0,197
Глюкоза \geq 6,1 ммоль/л, n = 6	0 \pm 4	

Примечание: АД – артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ОбХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды.

При сравнении изменения разности количества сегментов с ДП в динамике (после – до) с достижением и не достижением целевых значений факторов риска атеросклероза, выявлена статистически значимая динамика количества сегментов с ДП в группе с уровнем ОБХС < 4 ммоль/л, и АД $< 130/80$ мм рт. ст. Данные представлены в «таблице 33».

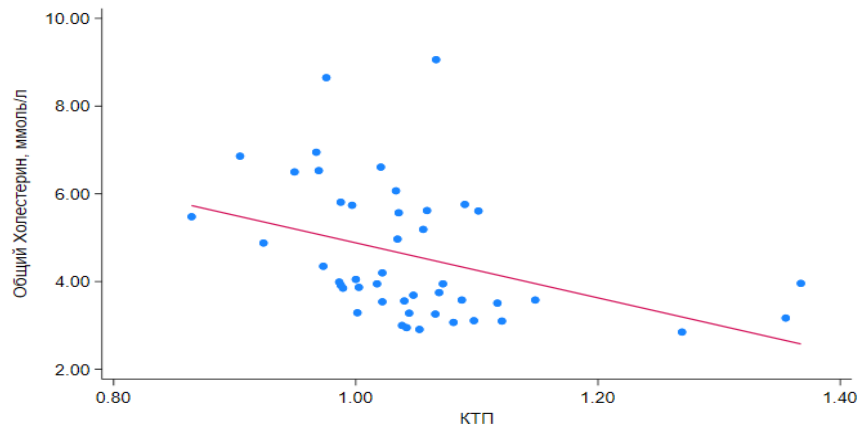
Далее представлены статистически значимые корреляции между показателя перфузии миокарда ЛЖ и факторами риска.

Отрицательная корреляция заметной силы выявлены у пациентов с ИБОКА между средним значением КТП, определенным в фазу стресса и уровнем ХС ЛПНП ($n = 45$, $\rho = -0,56$; $p = 0,0001$), «рисунок 33».



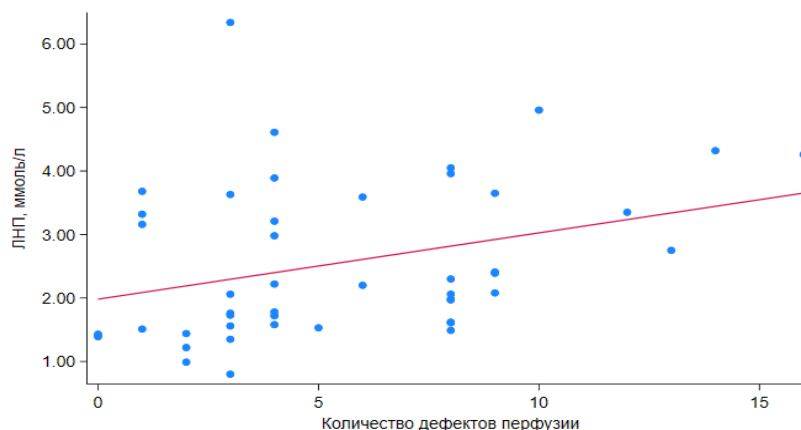
«Рисунок 33» – Отрицательная корреляция у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий между коэффициентом трансмуральной перфузией в фазу стресса и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности на фоне трехкомпонентной медикаментозной терапии. Изображение адаптировано из [4]

Отрицательная корреляция заметной силы выявлены у пациентов с ИБОКА между средним значением КТП, определенным в фазу стресса и уровнем ОБХС ($n = 46$, $\rho = -0,52$; $p = 0,0003$), «рисунок 34».



«Рисунок 34» – Отрицательная корреляция у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий между коэффициентом трансмуральной перфузией в фазу стресса и уровнем общего холестерина

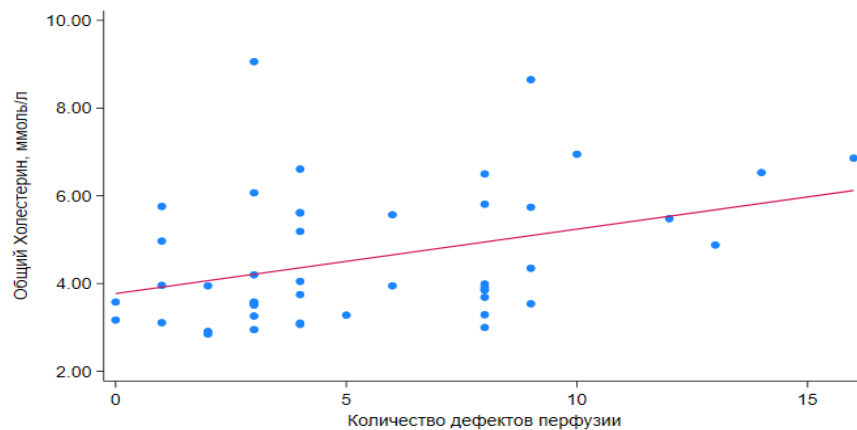
Положительная корреляция умеренной силы выявлены у пациентов с ИБОКА между количеством ДП миокарда ЛЖ и уровнем ХС ЛПНП ($n = 46$, $\rho = 0,43$; $p = 0,002$), «рисунок 35».



«Рисунок 35» – Положительная корреляция у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий между количеством дефектов перфузии и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности

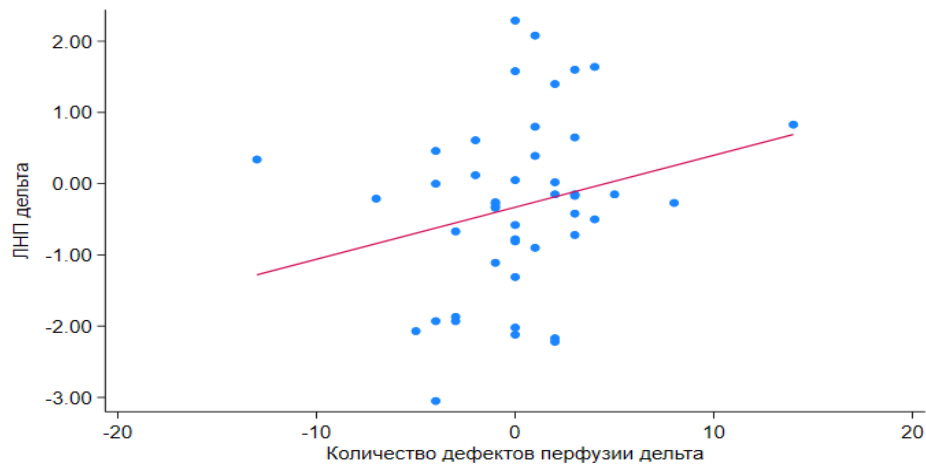
Изображение адаптировано из [4]

Положительная корреляция умеренной силы выявлены у пациентов с ИБОКА между количеством ДП миокарда ЛЖ и уровнем ОБХС ($n = 46$, $\rho = 0,38$; $p = 0,008$), «рисунок 36».



«Рисунок 36» – Положительная корреляция у пациентов с ишемической болезнью сердца с необструктивным поражением коронарных артерий между количеством дефектов перфузии и уровнем общего холестерина на фоне трехкомпонентной медикаментозной терапии

Положительная корреляция слабой силы выявлены у пациентов с ИБОКА между Δ КТП глобальным и Δ ХС ЛПНП ($n = 46$, $r = 0,3$; $p = 0,07$), «рисунок 37».

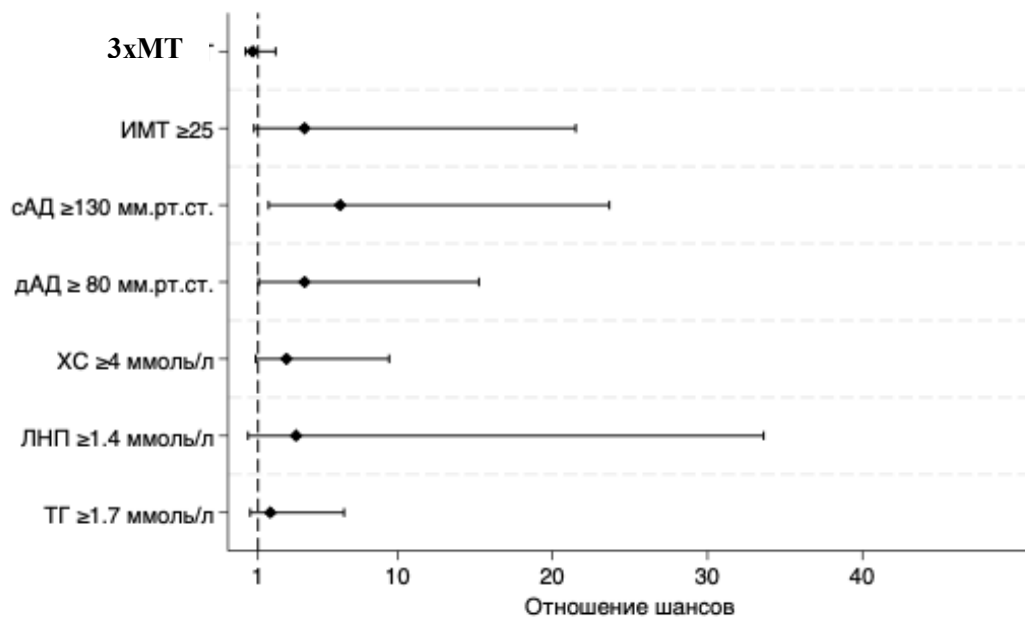


«Рисунок 37» — Положительная корреляция у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий между Δ количеством сегментов с дефектами перфузии и Δ холестерина липопротеидов низкой плотности

Таблица 34 – Регрессионный анализ факторов риска, ассоциированных с увеличением количества сегментов с дефектами перфузии миокарда левого желудочка в динамике

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95 % ДИ)	p-value	ОШ (95 % ДИ)	p-value
3-х МТ	0,65 (0,20, 2,13)	0,475		
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	3,99 (0,74, 21,49)	0,106	4,64 (0,69, 31,09)	0,114
сАД ≥ 130 мм рт.ст.	6,29 (1,68, 23,67)	0,006	6,83 (1,48, 31,63)	0,014
дАД ≥ 80 мм рт.ст.	4 (1,05, 15,25)	0,042		
ОбХС ≥ 4 ммоль/л	2,83 (0,84, 9,45)	0,090	3,21 (0,71, 14,52)	0,130
ХС ЛПНП $\geq 1,4$ ммоль/л	3,45 (0,35, 33,63)	0,286		
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	1,79 (0,49, 6,55)	0,376		

Примечание: сАД – систолическое артериальное давление; дАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; Хс-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ОбХс – общий холестерин; ТГ – триглицериды; 3-х МТ – трехкомпонентная медикаментозная терапия.



«Рисунок 38» – Отношение шансов увеличения количества сегментов с дефектами перфузии в зависимости от факторов риска атеросклероза и трехкомпонентной медикаментозной терапии

В ходе исследования разработана однофакторная и многофакторная логистическая регрессионная модель для определения предикторов ухудшения перфузии миокарда ЛЖ, в частности за счет увеличения сегментов с ДП, среди различных факторов риска атеросклероза (сАД, дАД, ХС ЛПНП, ОБХС, ТГ, ИМТ) и приверженности к трехкомпонентной медикаментозной терапии методом бинарной логистической регрессии «рисунок 38». Число наблюдений составило 46.

При однофакторном анализе недостижение целевых значений АД статистически значимо ассоциировано с повышением риска ухудшения перфузии миокарда за счет увеличения количества сегментов с ДП. Шансы ухудшения перфузии миокарда ЛЖ значимо увеличивались при сАД более 130 мм рт.ст. (ОШ 6 (95 % ДИ – 1.68, 23.67), $p = 0,006$), при дАД более 80 мм рт.ст. (ОШ 4 (95 % ДИ – 1.05, 15.25), $p = 0,042$).

Анализ предикторов выполнялся с построением однофакторных моделей логистической регрессии, после чего значимые предикторы ($p < 0,15$) поэтапно добавлялись в многофакторные модели. Для каждого предиктора рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Результаты

регрессионного анализа были суммированы и представлены в виде лесовидной диаграммы на «рисунке 38».

В ходе многофакторной логистической регрессионной модели мы выявили, что сАД более 130 мм рт.ст. независимо ассоциирована с вероятностью увеличения шансов ухудшения перфузии миокарда ЛЖ в 6,8 раз.

Таблица 35 – Регрессионный анализ факторов, ассоциированных с увеличением степени стеноза коронарных артерий по данным компьютерно-томографической коронарной ангиографии

Фактор	Однофакторный анализ	
	ОШ (95 % ДИ)	p – value
3-х МТ	2,66 (0,48, 14,60)	0,258
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	2,57 (0,28, 23,44)	0,402
АД $\geq 130/80$ мм рт.ст.	6,22 (1,28, 30,09)	0,023
Глюкоза ≥ 5 ммоль/л	0,47 (0,10, 2,18)	0,338
ОбХС ≥ 4 ммоль/л	0,52 (0,11, 2,43)	0,413
ХС ЛПНП $\geq 1,4$ ммоль/л	1,55 (0,16, 14,77)	0,704
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	1,35 (0,28, 6,45)	0,707

Примечание: АД – артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; Хс-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ОбХс – общий холестерин; ТГ – триглицериды; 3-х МТ – трехкомпонентная медикаментозная терапия.

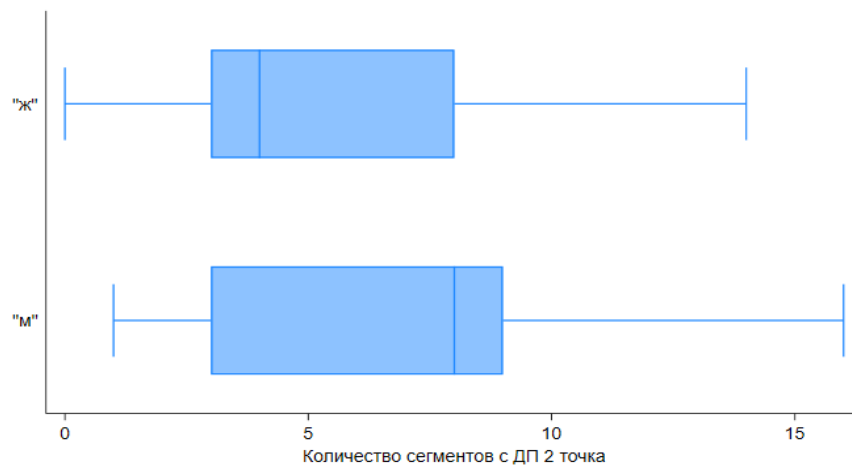
При однофакторном анализе недостижение целевых значений АД статистически значимо ассоциировано с повышением риска увеличением степени стеноза КА. Уровень АД более 130/80 мм рт.ст. был ассоциирован с шестикратным увеличением риска прогрессирования стеноза КА.

3.9. Сопоставление параметров перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом, качества жизни по Сиэттлскому опроснику, факторов риска в группах мужчин и женщин

Таблица 36 – Распределение параметров перфузии миокарда ЛЖ, качества жизни по Сиэттлскому опроснику и факторов риска в зависимости от пола (2 визит)

Показатели	Пол		p – value
	Женский 32 (70 %)	Мужской 14 (30 %)	
КТП стресс, М ± SD	0,93 ± 0,09	0,90 ± 0,04	0,277
КТП покой, М ± SD	1,17 ± 0,06	1,14 ± 0,05	0,078
ΔКТП глобальный, М ± SD	- 0,07 ± 0,16	- 0,005 ± 0,12	0,275
ΔКТП фаза стресса, М ± SD	0,02 ± 0,09	- 0,03 ± 0,07	0,109
Количество сегментов с ДП, 2 точка, Ме [Q1; Q3]	3 [2; 4,5]	8 [3; 9]	0,052
ΔКоличества сегментов с ДП, Ме [Q1; Q3]	0 [- 3; 2]	1 [0; 3]	0,034
Шкала ограничение физической нагрузки, М ± SD	74 ± 18	73 ± 19	0,812
Шкала стабильность стенокардии, М ± SD	81 ± 40	87 ± 32	0,658
Шкала частота стенокардии, М ± SD	82 ± 19	76 ± 23	0,419
Шкала удовлетворенность лечением, М ± SD	89 ± 9	88 ± 12	0,718
Шкала отношение к заболеванию, М ± SD	52 ± 18	50 ± 20	0,702
Общая шкала, М ± SD	76 ± 14	75 ± 16	0,842
Возраст, лет, М ± SD	56 ± 11,6	51 ± 9,5	0,085
ИМТ, кг/м ² , М ± SD	27 ± 4	29 ± 3	0,020
Курение, n (%)	3 (9 %)	1 (7 %)	0,880
3-х МТ, n (%)	20 (62 %)	8 (57 %)	0,004
ИМТ ≥ 25 кг/м ² , n (%)	24 (75 %)	12 (86 %)	0,663
ИМТ < 25 кг/м ² , М ± SD	27,7 ± 4	29,8 ± 3,5	0,065
сАД ≥ 130 мм рт.ст., n (%)	7 (28 %)	6 (43 %)	0,009
дАД ≥ 80 мм рт.ст., n (%)	4 (12 %)	6 (43 %)	0,01
Глюкоза ≥ 6,1 ммоль/л, n (%)	4 (12 %)	2 (14 %)	0,086
ОБХС ≥ 4 ммоль/л, n (%)	11 (34 %)	7 (50 %)	1,612
ОБХС < 4 ммоль/л, М ± SD	4,48 ± 1,59	4,86 ± 1,36	0,453
ХС ЛПНП ≥ 1,4 ммоль/л, n (%)	28 (87 %)	11 (78 %)	0,984
ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л, М ± SD	2,5 ± 1,24	2,8 ± 1,17	0,438
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л, n (%)	7 (22 %)	6 (43 %)	0,09
Депрессия сегмента ST (ХМЭКГ), n (%)	9 (28 %)	3 (21 %)	0,500

Примечание: ДП – дефект перфузии; ИМТ – индекс массы тела; КТП – коэффициент трансмуральной перфузии; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление; 3-х МТ – трехкомпонентная медикаментозная терапия; ОбХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; данные представлены как $M \pm SD$ – стандартное отклонение \pm среднее отклонение, Ме медиана [Q1; Q3] – интерквартильный размах, SAQ – Сизтлский опросник стенокардии, n – абсолютное число пациентов и (%) – от общего числа.

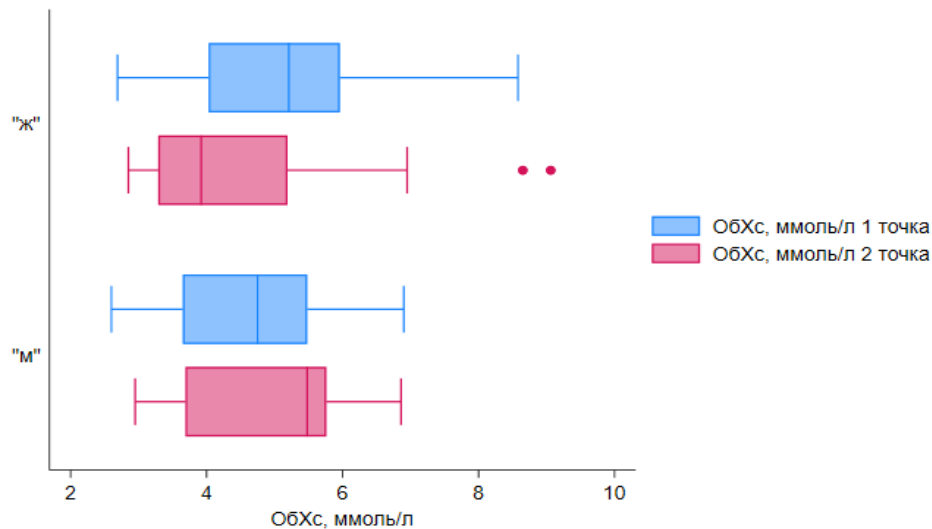


«Рисунок 39» – «Ящик с усами», иллюстрирующий тенденцию большего количества сегментов с дефектами перфузии у мужчин, по сравнению с женщинами на 2 визите

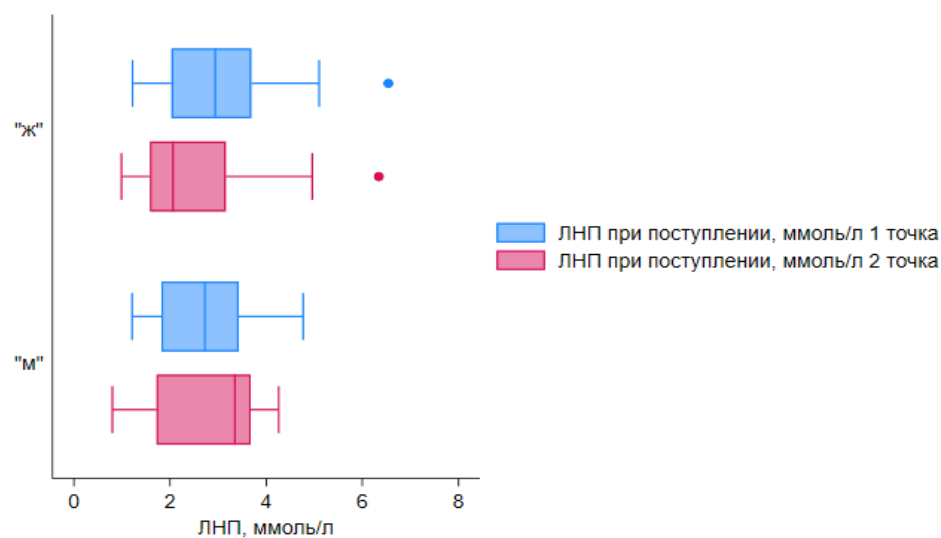
Проведен анализ параметров перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с пробой с АТФ, КЖ и факторов риска в группах мужчин (n = 14) и женщин (n = 32). Различия между группами практически выявлено не было, за исключением того, что женщины были более привержены к терапии, по сравнению с мужчинами, и продемонстрировали статически значимую разность в уменьшении количества сегментов с ДП на фоне проведенной трехкомпонентной медикаментозной терапии. На «рисунке 39» продемонстрирована тенденция в выявлении большего количества стресс-индуцированных ДП у мужчин в сравнении с женщинами на 2 визите. Также отмечается статистически значимое уменьшение количества сегментов с ДП в динамике у женщин, по сравнению с мужчинами. Курение как значимый фактор риска ИБС не имел достоверной

динамики, ввиду того что курильщиков изначально было немного, вследствие чего существенного влияния на показатели перфузии миокарда ЛЖ не оказало.

На приведенном ниже рисунке у женщин отмечается динамика уровня ХС ЛПНП, ОБХС на 2 визите по сравнению с первым, в отличие от мужчин, которые имели противоположный результат.



«Рисунок 40» – «Ящик с усами», иллюстрирующий динамику уровня общего холестерина у мужчин и женщин на 1 и 2 визитах

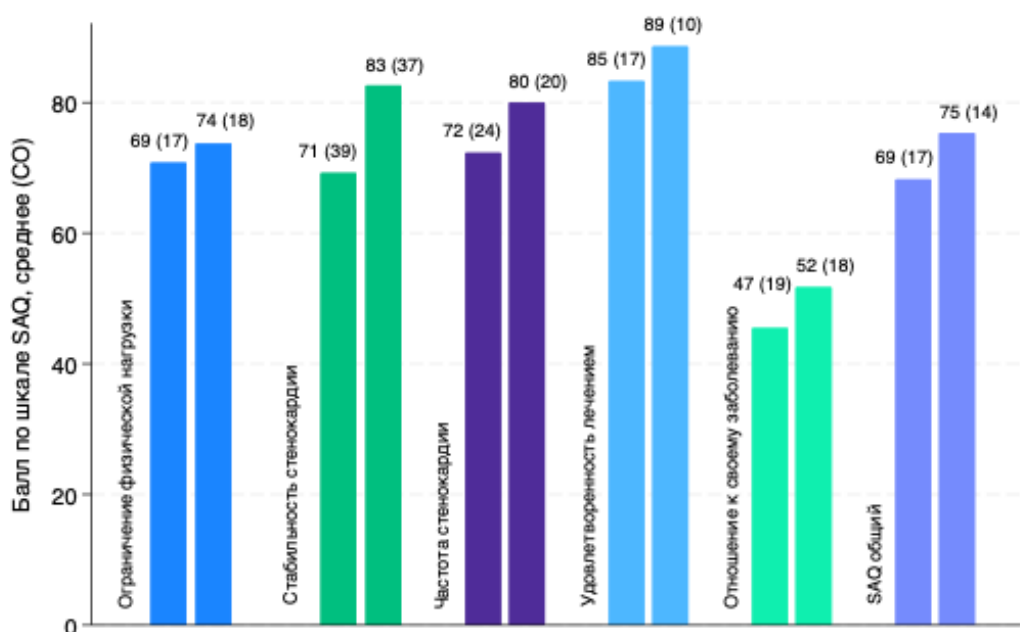


«Рисунок 41» – «Ящик с усами», иллюстрирующий динамику уровня холестерина липопротеидов низкой плотности у мужчин и женщин на 1 и 2 визитах

3.10. Сопоставление показателей и динамики параметров перфузии миокарда по данным объемной компьютерной томографии с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом с качеством жизни по Сиэттлскому опроснику

Таблица 37 – Динамика качества жизни по шкалам Сиэттлского опросника на 1 и 2 визитах

Сиэттлский опросник			
Шкала	Визит 1 (n = 46)	Визит 2 (n = 46)	p – value
Ограничение физической нагрузки, M ± SD	69 ± 17	74 ± 18	0,040
Стабильность стенокардии, M ± SD	71 ± 39	83 ± 37	0,072
Частота стенокардии, M ± SD	72 ± 24	80 ± 20	0,003
Удовлетворенность лечением, M ± SD	85 ± 17	89 ± 10	0,227
Отношение к заболеванию, M ± SD	47 ± 19	52 ± 18	0,085
Общая, M ± SD	69 ± 17	75 ± 14	0,006



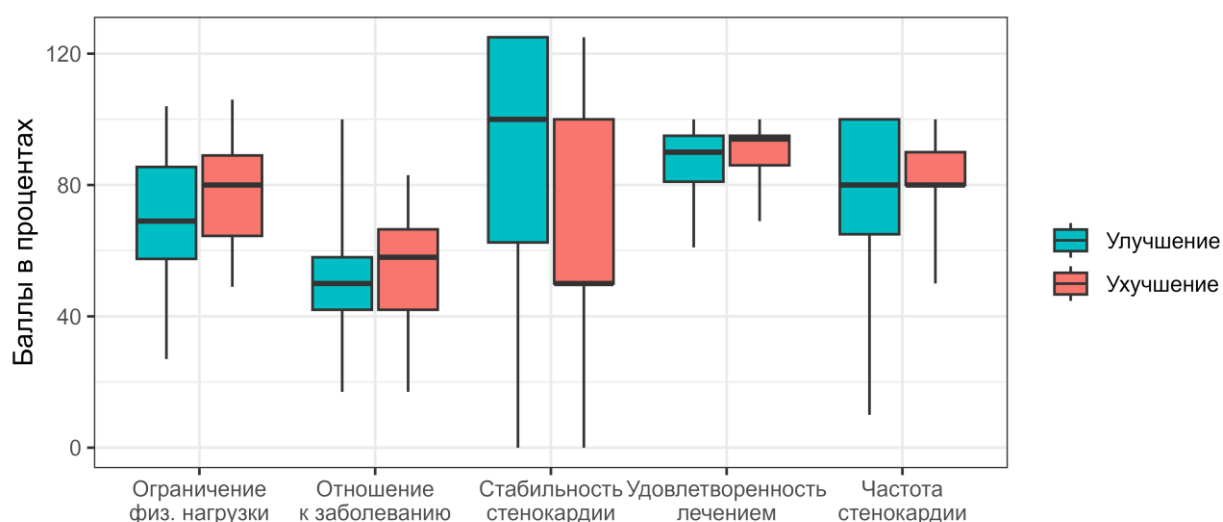
«Рисунок 42» – Динамика качества жизни по шкалам Сиэттлского опросника на 1 и 2 визитах

Оценка КЖ у пациентов с ИБОКА по Сиэттлскому опроснику проводилась на 1 и 2 визитах. Исходно пациенты с ИБОКА имеют низкие значения КЖ по шкалам опросника. Большая часть пациентов расценивают свое состояние как нестабильное и негативное восприятие своего заболевания. Однако, на 2 визите на фоне трехкомпонентной медикаментозной терапии отмечается достоверная положительная динамика улучшения КЖ по усредненному значению всех шкал опросника, и по шкалам «ограничение физической нагрузки» (отмечено улучшение переносимости физической нагрузки на 5 %) и «частоты стенокардии» (улучшение на 8 %), «рисунок 42».

Таким образом, у пациентов с ИБОКА в динамике наблюдалось достоверное улучшение КЖ, а показатели удовлетворенности назначенным лечением достигли практически максимального значения.

Таблица 38 – Сравнение показателей качества жизни в зависимости от улучшения или ухудшения показателей коэффициента трансмуральной перфузии по данным объемной компьютерной томографии сердца с аденозинтрифосфатом у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий

Шкала	Улучшение n = 23	Ухудшение n = 23	p – value
Ограничение физической нагрузки, Ме [Q1; Q3]	69 [57; 87]	80 [62; 89]	0,296
Стабильность стенокардии, Ме [Q1; Q3]	100 [50; 125]	50 [50; 100]	0,128
Частота стенокардии, Ме [Q1; Q3]	80 [60; 100]	80 [80; 90]	0,973
Удовлетворенность лечением, Ме [Q1; Q3]	90 [81; 95]	94 [85; 95]	0,911
Отношение к заболеванию, Ме [Q1; Q3]	50 [42; 58]	50 [42; 67]	0,354



«Рисунок 43» – Динамика изменения качества жизни по шкалам Сиэттлского опросника у пациентов 2 групп в зависимости от улучшения или ухудшения полуколичественного показателя перфузии миокарда левого желудочка

В «таблице 38» представлены данные о динамике КЖ по Сиэттлскому опроснику в зависимости от улучшения или ухудшения КТП, в ходе проведенного анализа статистически значимых различий получено не было.

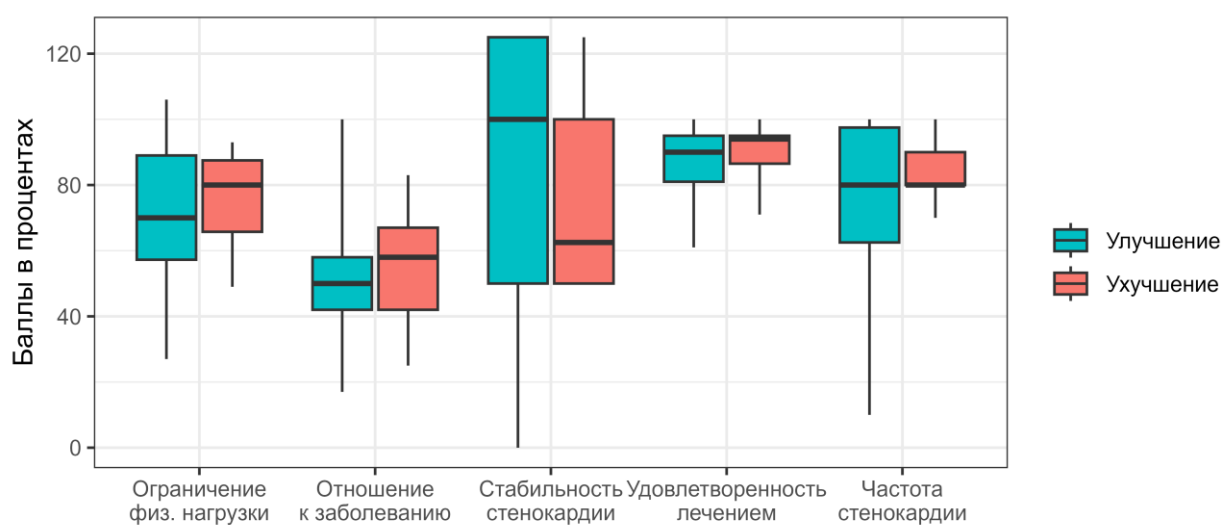
Таблица 39 – Сравнение показателей качества жизни в зависимости от уменьшения или увеличения количества сегментов с дефектами перфузии по данным объемной компьютерной томографии сердца с аденозинтрифосфатом у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий

Шкала	Уменьшение n = 26	Увеличение n = 20	p – value
Ограничение физической нагрузки, Me [Q1; Q3]	70 [57; 89]	80 [64; 88]	0,739
Стабильность стенокардии, Me [Q1; Q3]	100 [50; 125]	62 [50; 100]	0,349

Продолжение таблицы 39

Шкала	Уменьшение n = 26	Увеличение n = 20	p – value
Частота стенокардии, Ме [Q1; Q3]	80 [60; 100]	80 [80; 90]	0,759
Удовлетворенность лечением, Ме [Q1; Q3]	90 [81; 95]	94 [86; 95]	0,590
Отношение к заболеванию, Ме [Q1; Q3]	50 [42; 58]	58 [42; 67]	0,091

В «таблице 39» представлены данные о динамике КЖ по опроснику SAQ в зависимости от улучшения или ухудшения количества сегментов с ДП, в ходе проведенного анализа статистически значимых различий не выявлено.



«Рисунок 44» – Динамика изменения качества жизни по шкалам Сиэттлского опросника у пациентов 2 групп в зависимости от улучшения или ухудшения качественного показателя перфузии миокарда левого желудочка

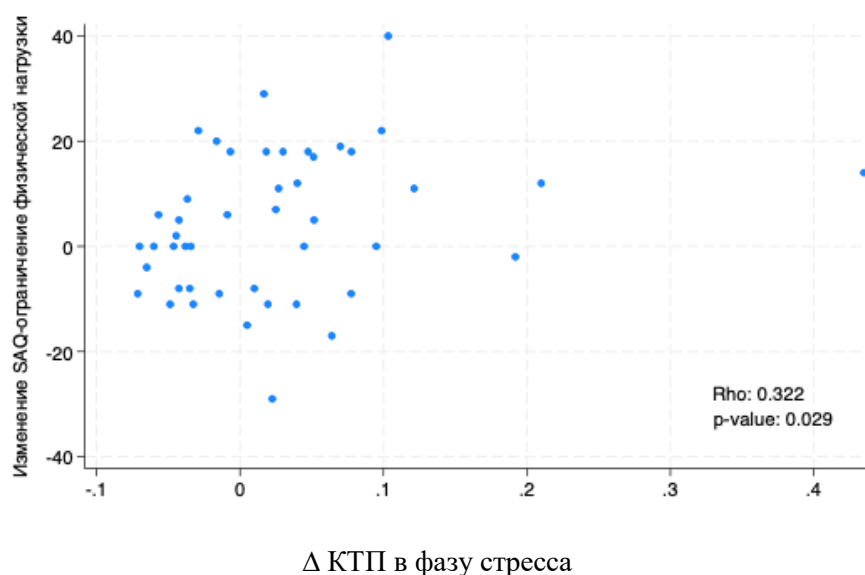
Таблица 40 – Корреляционный анализ между изменением балла по Сиэттлскому опроснику и Δ коэффициента трансмуральной перфузии в фазу стресса

	КТП в фазу стресса
Ограничение физической нагрузки	Rho: 0,322 p – value: 0,029
Стабильность стенокардии	Rho: 0,185 p – value: 0,219
Частота стенокардии	Rho: 0,164 p – value 0,274
Удовлетворенность лечением	Rho: 0,004 p – value: 0,979
Отношение к заболеванию	Rho: - 0,036 p –value: 0,813
Общая	Rho: 0,1829 p – value: 0,223

Интерпретация коэффициента корреляции Спирмана (Spearman's Rho): $\pm 0,20$ – незначимая корреляция; от $\pm 0,21$ до $\pm 0,40$ – слабая корреляция; от $\pm 0,41$ до $\pm 0,60$ – умеренная корреляция; от $\pm 0,61$ до $\pm 0,80$ – сильная корреляция; от $\pm 0,81$ до $\pm 1,00$ – очень сильная корреляция.

Выявлена статистическая значимая связь между дельтой полуколичественного показателя (Δ КТП) и КЖ по шкале Сиэттлского опросника «ограничение физической нагрузки», указывающая на положительную корреляцию между данными параметрами.

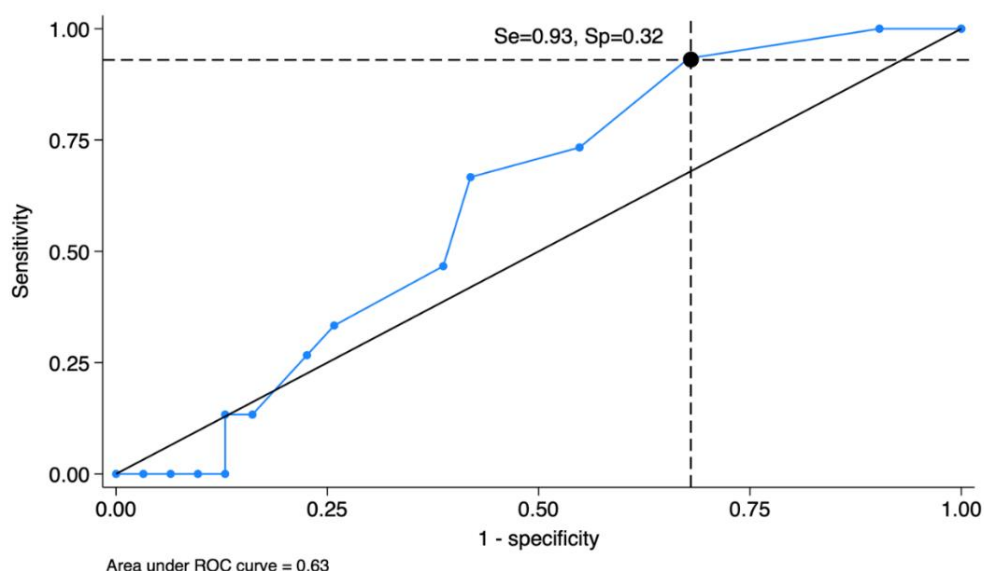
Положительная корреляция умеренной силы выявлены у пациентов с ИБОКА между Δ КТП в фазу стресса и шкалы «ограничение физической нагрузки» по опроснику SAQ ($n = 46$, $\rho = 0,322$; $p = 0,029$), «рисунок 45».



«Рисунок 45» – Зависимость между изменением шкалы ограничения физической нагрузки по Сиэттлскому опроснику и Δ коэффициента трансмуральной перфузии в фазу стресса

Таблица 41 – Оценка порогового значения для количества сегментов с дефектом перфузии исходно, ассоциированного с изменением качества жизни в динамике

Пороговое значение количества сегментов с дефектами перфузии	3
Площадь под ROC-кривой	0,63
Чувствительность	0,93
Специфичность	0,32
Индекс Юдена (J) \pm SE	0,256 \pm 0,106

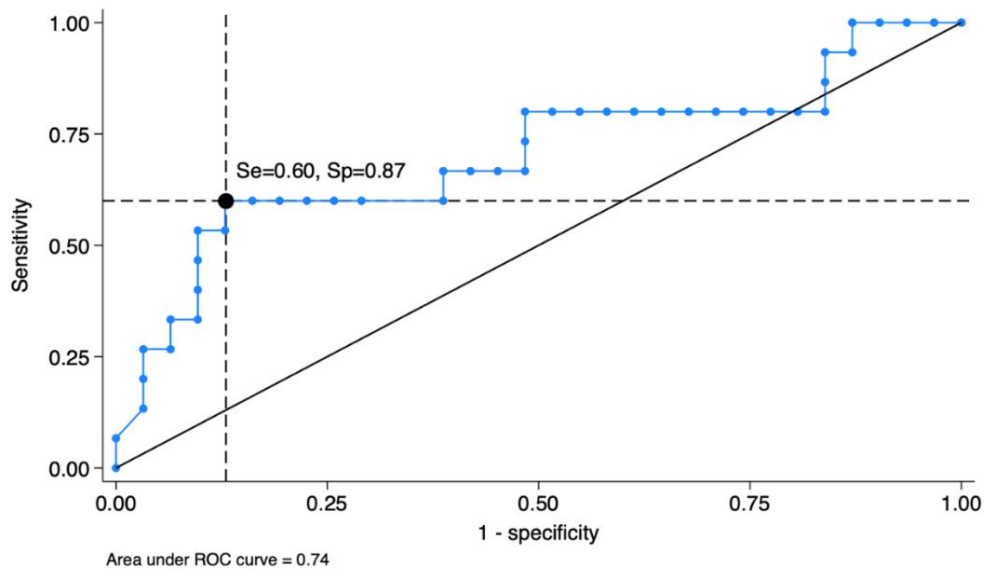


«Рисунок 46» – ROC-кривая для количества сегментов с дефектом перфузии
исходно и изменения качества жизни в динамике

При анализе вероятности ухудшения КЖ у пациентов с ИБОКА от значения количества сегментов с ДП была получена ROC-кривая. Площадь под ROC-кривой составила 0,63, что свидетельствует об удовлетворительной предиктивности количества сегментов с ДП. Пороговое значение количества сегментов с ДП 3, что свидетельствует о высокой вероятности ухудшения КЖ в динамике, данные отображены на «рисунке 46». Чувствительность и специфичность модели составили 93 % и 32 %.

Таблица 42 – Оценка порогового значения для коэффициента трансмуральной перфузии в фазу стресса исходно, ассоциированного с изменением качества жизни в динамике

Пороговое значение КТП-стресс	0,93
Площадь под ROC-кривой	0,74
Чувствительность	0,60
Специфичность	0,87
Индекс Юдена (J) \pm SE	0,471 \pm 0,140



«Рисунок 47» – ROC-кривая для коэффициента трансмуральной перфузии в фазу стресса исходно и изменения качества жизни в динамике

При анализе вероятности ухудшения КЖ у пациентов с ИБОКА от значения среднего КТП в фазу стресса был проведен анализ с использованием ROC-кривой. Площадь под ROC-кривой составила 0,74, что свидетельствует о хорошей предиктивности КТП в фазу стресса. Пороговое значение КТП 0,93 повышает вероятность ухудшения КЖ у пациентов с ИБОКА в динамике «рисунок 47», и ассоциировано с большой чувствительностью и специфичностью 60 % и 87 %, соответственно.

Таблица 43 – Сравнение параметров перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от уровня качества жизни по Сиэттлскому опроснику (1 визит)

Показатели	Качество жизни относительно удовлетворительное n = 24 (52 %)	Качество жизни удовлетворительное n = 22 (48 %)	p – value
КТП в зонах гипоперфузии в фазу стресса (<0.99), Me [Q1; Q3]	0,91 [0,87; 0,92]	0,92 [0,88; 0,95]	0,043
КТП среднее значение в фазу стресса, Me [Q1; Q3]	1,04 [1,01; 1,09]	1,03 [1,01; 1,05]	0,237
КТП среднее значение в фазу покоя, Me [Q1; Q3]	1,17 [1,12; 1,19]	1,13 [1,12; 1,17]	0,087
Количество сегментов с дефектами перфузии, Me [Q1; Q3]	4 [2; 6]	5,5 [3; 8]	0,153

КТП – коэффициент трансмуральной перфузии; данные представлены как Me медиана [Q1; Q3] – интерквартильный размах, n- абсолютное число пациентов и (%) – от общего числа.

При сравнении показателей перфузии миокарда ЛЖ (исходно) по данным объемной КТ сердца с АТФ у пациентов с ИБОКА в зависимости от уровня КЖ по шкалам Сиэттлского опросника выявлены достоверные различия касающиеся изменения КТП определенного в фазу стресса с показателем КТП менее 0,99, указывающие на то что при удовлетворительном КЖ, количественные показатели перфузии миокарда выше.

Таблица 44 – Сравнение параметров перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от уровня качества жизни по Сиэттлскому опроснику (2 визит)

Показатели	Качество жизни относительно удовлетворительное n = 20 (43 %)	Качество жизни удовлетворительное n = 26 (57 %)	p – value
КТП в зонах гипоперфузии в фазу стресса (<0.99), Me [Q1; Q3]	0,92 [0,87; 0,95]	0,92 [0,88; 0,93]	0,832
КТП среднее значение в фазу стресса, Me [Q1; Q3]	1,15 [1,12; 1,20]	1,15 [1,12; 1,19]	0,617
КТП среднее значение в фазу покоя, Me [Q1; Q3]	1,05 [1,02; 1,09]	1,02 [0,99; 1,06]	0,066
Количество сегментов с дефектом перфузии, Me [Q1; Q3]	3,5 [2; 7]	7 [3; 8]	0,054

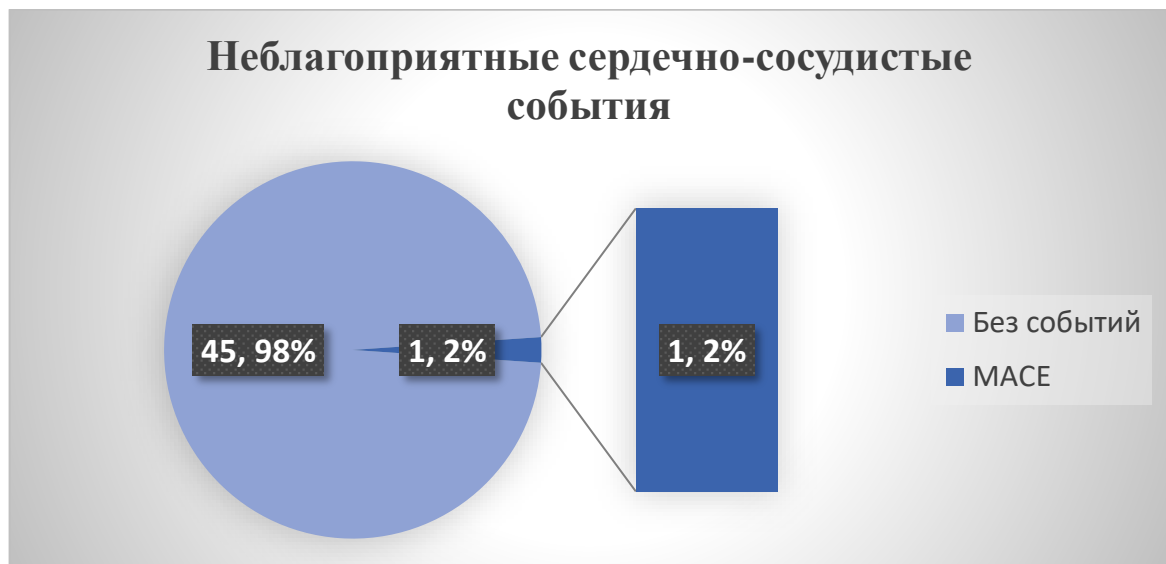
КТП – коэффициент трансмуральной перфузии; данные представлены как Me медиана [Q1; Q3]- интерквартильный размах, n- абсолютное число пациентов и (%) – от общего числа.

При сравнении показателей перфузии миокарда ЛЖ (в отдаленном периоде) по данным объемной КТ сердца с АТФ у пациентов с ИБОКА в зависимости от уровня КЖ по шкалам Сиэттлского опросника выявлены достоверных различий не выявлено.

3.11. Сопоставление показателей и динамики ишемических изменений по данным объемной компьютерной томографии сердца с аденозинтрифосфатом с комбинированным клиническим показателем неблагоприятного течения ишемической болезни сердца

При оценке неблагоприятных ССС в исследуемой когорте (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) за период наблюдения зарегистрировано одно событие (инфаркт миокарда 2 типа) «рисунок 48» [5]. Пациентка 41 года с ИБС при неизменных КА, стенокардией напряжения на уровне 3 ф.к., с повышенной массой тела, отягощенным семейным анамнезом. АГ, СД, ОНМК в анамнезе нет. Не курит. Исходно ОБХС 5,34 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,44 ммоль/л, ТГ 1,26 ммоль/л. По данным КТ-КАГ инактные КА, по данным объемной КТ сердца с АТФ на 1 визите в покое достоверных дефектов контрастирования миокарда ЛЖ не определялось. На фоне введения АТФ на высоте нагрузки определялся субэндокардиальный дефект контрастирования миокарда базальных и средних сегментов передней, передне-боковой стенок, верхушечного сегмента боковой стенки ЛЖ. На 2 визите ОБХС 3,11 ммоль/л, ХС ЛПНП 1,51 ммоль/л, ТГ 0,62 ммоль/л. По данным КТ-КАГ инактные КА. По данным объемной КТ сердца с АТФ в покое достоверных дефектов контрастирования миокарда ЛЖ не выявлено. На фоне введения АТФ на высоте нагрузки выявлен субэндокардиальный дефект контрастирования миокарда среднего сегмента передней стенки ЛЖ. Пациентка полностью комплаентна к назначенной трехкомпонентной медикаментозной терапии. Что подтверждалось данными перфузии миокарда ЛЖ методом объемной КТ сердца с АТФ в виде положительной динамики, за счет снижения количества сегментов с ДП на 2 визите по сравнению с 1, и увеличением показателя КТП. При оценке КЖ выявлена отрицательная динамика, проявляющаяся снижением толерантности к физической нагрузке, увеличением частоты клиники стенокардии. Несмотря, на соблюдение всех рекомендаций пациенткой, в промежутке между 2-

мя этапами госпитализаций, пациентка перенесла "Острый субэндокардиальный инфаркт миокарда" (на ЭКГ умеренное нарушение реполяризации переднеперегородочной стенки ЛЖ, в лабораторных анализах крови незначительное повышение уровня тропонина I до 0,449 нг/мл, по данным ЭхоКГ зон нарушения локальной сократимости выявлено не было).



«Рисунок 48» – Оценка развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

3.12. Сопоставление показателей и динамики параметров перфузии миокарда по данным объемной компьютерной томографии с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом с динамикой изменения коронарных артерий

Таблица 45 – Сравнение показателей перфузии миокарда левого желудочка в зависимости от динамики изменения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий

Характеристика	Анатомия КА не изменились n = 41 (89 %)	Анатомия КА изменилась n = 5 (11 %)	p – value
Количество сегментов с ДП на 2 визите, М ± SD	5 ± 3	5 ± 5	0,881
КТП в фазу стресса на 2 визите, М ± SD	1,04 ± 0,08	1,05 ± 0,15	0,765
ΔКТП в фазу стресса, М ± SD	0,01 ± 0,09	- 0,04 ± 0,07	0,116
ΔКТП в зонах гипоперфузии (фаза стресса), М ± SD	- 0,06 ± 0,15	0,04 ± 0,15	0,104

Примечание: ДП – дефект перфузии; КТП – коэффициент трансмуральной перфузии.

Сравнительный анализ показателей перфузии миокарда у пациентов с ИБС при необструктивном поражении КА показал, что у большинства пациентов (89 %) анатомия коронарных артерий не изменилась на протяжении наблюдения, тогда как у 11 % были выявлены изменения. Представленные в таблице данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в показателях перфузии миокарда в зависимости от динамики анатомии КА.

Клинический пример 1

Сравнительный анализ показателей перфузии миокарда у пациентов с ИБС при необструктивном поражении КА показал, что у большинства пациентов (89 %) анатомия коронарных артерий не изменилась на протяжении наблюдения, тогда как у 11 % были выявлены изменения. Представленные в таблице данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в показателях перфузии миокарда в зависимости от динамики анатомии КА.»[3].

«В 2018 г. впервые стала отмечать появление загрудинных болей при физической нагрузке, проходящих самостоятельно в покое. В дальнейшем толерантность к нагрузкам прогрессивно снижалась. Повышение уровня АД не отмечалось. 11.07.2019 г. – амбулаторно проведена нагрузочная проба (тредмил-тест): проба положительная, отмечалась безболевая депрессия сегмента ST в грудных отведениях V4 – V6 до 2,5 мм. В июле 2019 г. в НМИЦК проведен ряд диагностических исследований: по данным ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 79 уд/мин, признаков депрессии/элевации сегмента ST выявлено не было, по данным ЭхоКГ камеры сердца не увеличены, зон нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ не отмечено, глобальная сократимость удовлетворительная. По данным ХМЭКГ зарегистрировано 2 эпизода депрессии сегмента ST более 1 мм, общей продолжительностью до 11 минут при ЧСС в начале эпизода в среднем 107 уд/мин, сопровождавшиеся болевыми ощущениями в грудной клетке. Проведена стресс-ЭхоКГ – проба на выявление скрытой коронарной недостаточности отрицательная. В биохимическом анализе крови от 19.07.2019 г. – ОБХС 4,22 ммоль/л, ХС ЛПНП 2,0 ммоль/л. Был установлен диагноз: «ИБС: стенокардия напряжения II функционального класса. Дислипидемия. Депрессивное расстройство. Панические атаки. Вегетативная дисфункция». Инициирована антиангинальная (бисопролол 2,5 мг), гиполипидемическая (аторвастатин 20 мг), антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота 75 мг), также продолжена терапия антидепрессантами (парокситен 30 мг, триттико

100 мг), назначенная ранее неврологом по месту жительства в связи с тревожностью, эмоциональной лабильностью» [3].

«Объективный статус при поступлении (26.11.2019 г.): дыхание в легких везикулярное, хрипы над всей поверхностью легких не выслушиваются, ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, патологические шумы в точках аускультации не выслушиваются, ЧСС 64 уд/мин. АД 120/80 мм рт ст. Периферических отеков нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Вес 65 кг, рост 163 см, ИМТ 23 кг/м²» [3].

«На момент повторной госпитализации пациентка принимала: бисопролол 2,5 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут, парокситен 30 мг\сут и триттика 100 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 75 мг» [3].

«При исходном обследовании на ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС 69 уд/мин, отмечается укорочение интервала PQ, особенности внутрижелудочковой проводимости, признаки изменения миокарда. По данным ЭхоКГ: размеры камер сердца не увеличены, зон нарушения сократимости миокарда ЛЖ не выявлено. Общая сократимость миокарда ЛЖ удовлетворительная (фракция выброса 60 % по Симпсону), клапанные регургитации незначимые» [3].

«По данным ХМЭКГ регистрируется основной ритм синусовый со ср. ЧСС 79 уд/мин, отмечается 3 эпизода депрессии сегмента ST более 1 мм, общей продолжительностью 5 минут при ЧСС в начале эпизода в среднем 121 уд/мин, максимальная продолжительность эпизода 2 минуты 15 секунд, максимальная депрессия сегмента ST 1,9 мм. Общая продолжительность депрессий за сутки составила 5 минут. Эпизодов элевации сегмента ST не выявлено. Значимых нарушений ритма и проводимости сердца не выявлено» [3].

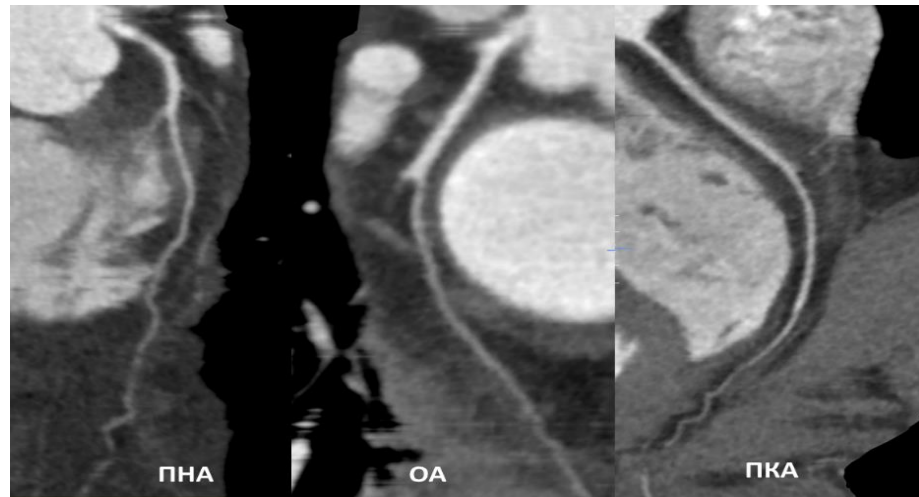
«Предтестовая вероятность ИБС у пациентки составила 16 %, с учетом действующих рекомендаций МЗ РФ, больной 28.11.2019 г. проведено дополнительное исследование верификации ишемии миокарда – объемная КТ сердца с фармакологической пробой АТФ. Гемодинамически значимых стенозов КА не выявлено («рисунок 49»). В покое достоверных дефектов контрастирования миокарда ЛЖ не определяется. На фоне введения АТФ в течение 3 мин 55 секунд

на высоте нагрузки определяется субэндокардиальный дефект контрастирования миокарда ЛЖ («рисунок 50»). Таким образом, была верифицирована ишемия миокарда одним из методов визуализации перфузии миокарда ЛЖ» [3].

«На основании проведенного комплекса диагностических обследований установлен клинический диагноз: «ИБС. Стенокардия напряжения 2 функционального класса. Неизмененные коронарные артерии». Соответственно рекомендациям, в связи с сохраняющимися приступами стенокардии к бисопрололу 5 мг/сут был добавлен никорандил 30 мг/сут, в связи с недостижением целевого уровня Хс-ЛПНП проведена коррекция гиполипидемической терапии – добавлен эзетимиб 10 мг» [3].

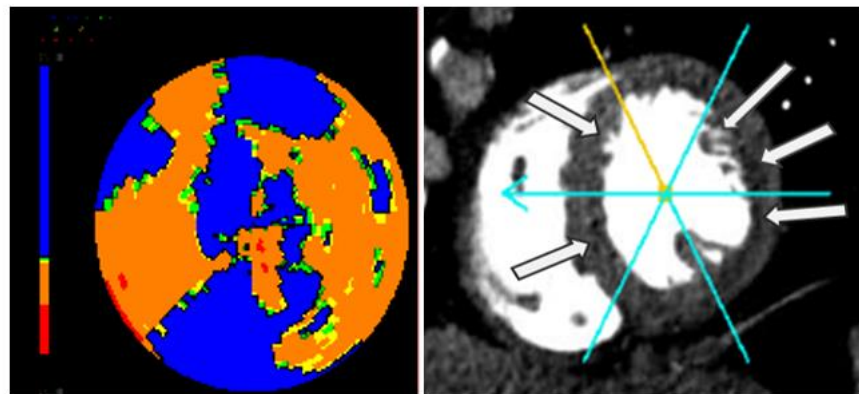
«В последующем на протяжении 3,5 лет отмечала улучшения состояния в виде увеличения толерантности к физическим нагрузкам (боль в груди появлялась при значительных нагрузках), уменьшения частоты и интенсивности приступов стенокардии, на фоне приема медикаментозной терапии, включая антидепрессанты, назначенные неврологом по поводу тревожно-депрессивного расстройства» [3].

«7.03.2023 г. пациентка повторно госпитализирована в НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова для динамической оценки состояния. По данным проведенных лабораторно-инструментальных методов обследования отмечалась положительная динамика в виде уменьшения количества эпизодов депрессии сегмента ST по данным суточного мониторинга ЭКГ (ХМЭКГ от 1.03.2023 г. – основной ритм синусовый со ср ЧСС 70 уд/мин, зарегистрировано 2 эпизода депрессии сегмента ST общей продолжительностью 6 минут при ЧСС в начале эпизода в среднем 105 уд/мин, максимальная продолжительность эпизода 5 минут, максимальная депрессия сегмента ST 1,2 мм). Данные КТ сердца с АТФ на фоне медикаментозной терапии продемонстрировали отсутствие стенозов КА, уменьшение объема стресс-индуцированных ДП – исчезновения ранее обнаруженных ДП в базальных сегментах передне-боковой и нижне-боковой стенках и средних сегментов передне-перегородочной и нижне-боковой стенках ЛЖ «рисунок 51» [3].



«Рисунок 49» – Объемная компьютерная томография коронарных артерий в покое в артериальную фазу контрастирования, мультипланарная реконструкция

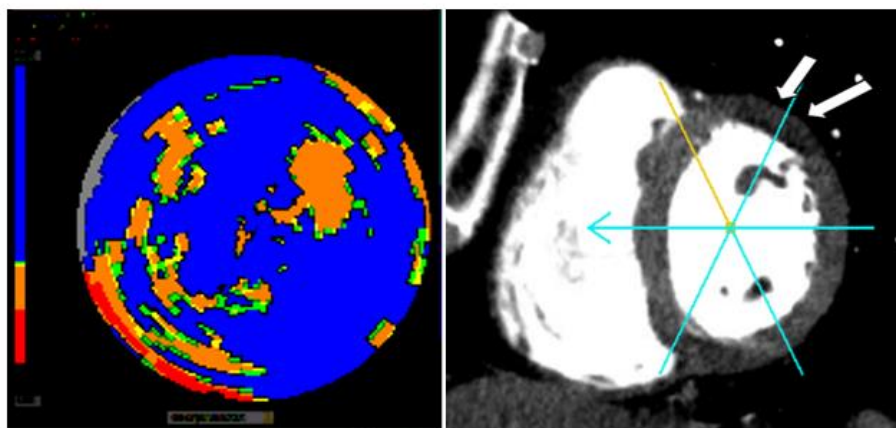
Изображение адаптировано из [3]



«Рисунок 50» – Объемная компьютерная томография сердца во время фармакологической пробы с аденозинтрифосфатом, фаза нагрузки, 1 визит.

Изображение адаптировано из [3]

Изображение миокарда левого желудочка в артериальную фазу контрастирования, поперечный срез на уровне средних сегментов, и детализированная полярная карта распределения коэффициента трансмуральной перфузии. Определяются субэндокардиальные дефекты контрастирования среднего и базального сегментов боковой стенки (передне-боковой и нижне-боковой), средних сегментов перегородочной стенки (передне-перегородочной, нижне-перегородочной) и базального сегмента нижне-перегородочной стенки миокарда левого желудочка (белые стрелки). Значение коэффициента трансмуральной перфузии в перечисленных сегментах миокарда ЛЖ ниже 0,99



«Рисунок 51» – Объемная компьютерная томография сердца во время фармакологической пробы с аденозинтрифосфатом, фаза нагрузки, визит 2.

Изображение адаптировано из [3]

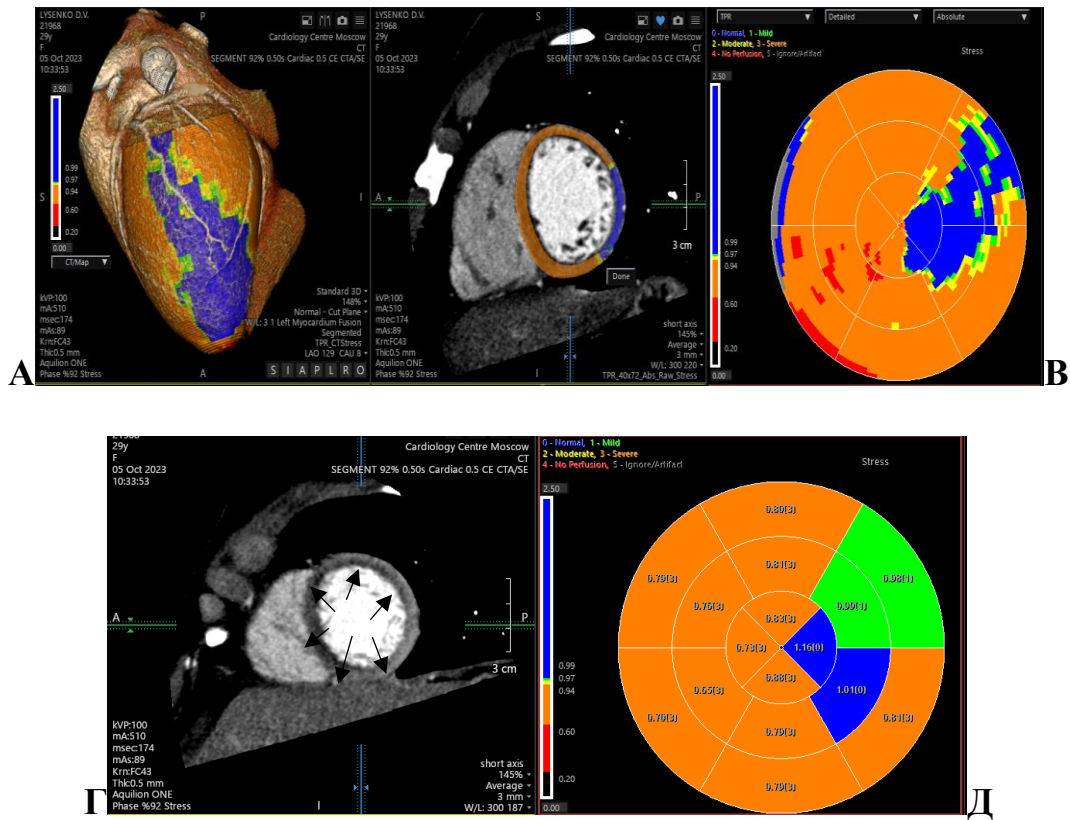
Изображение миокарда левого желудочка в артериальную фазу контрастирования, поперечный срез на уровне средних сегментов, и детализированная полярная карта распределения коэффициента трансмуральной перфузии. Определяются субэндокардиальные дефекты контрастирования среднего и базального сегментов нижне-перегородочной стенки, среднего сегмента передне-боковой стенки миокарда левого желудочка (белые стрелки). Значение коэффициента трансмуральной перфузии в перечисленных сегментах миокарда левого желудочка ниже 0,99

Клинический пример 2

Пациентка Л. 29 лет поступила в НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова с клиникой стенокардии на уровне 3 функционального класса, дестабилизацией уровня АД. Впервые боли за грудиной давящего характера стали беспокоить с 2017 г, после перенесенной ОРВИ. Амбулаторно выполнен комплекс обследований: в анализах крови на чистом фоне: ОБХС 9,1 ммоль/л, ХС ЛПНП 6,3 ммоль/л, Лп(а) 64,6 ммоль/л. На ЭКГ без ишемической динамики, при суточном мониторинге ЭКГ косовосходящая депрессия ST при ЧСС 144 уд/мин, по данным ЭхоКГ камеры сердца не увеличены, зон нарушения локальной сократимости не выявлено, глобальная сократимость удовлетворительная. Стресс-ЭхоКГ – проба отрицательная. МРТ сердца и магистральных сосудов – очагового поражения миокарда желудочков не выявлено. УЗДГ БЦА без существенной патологии. При

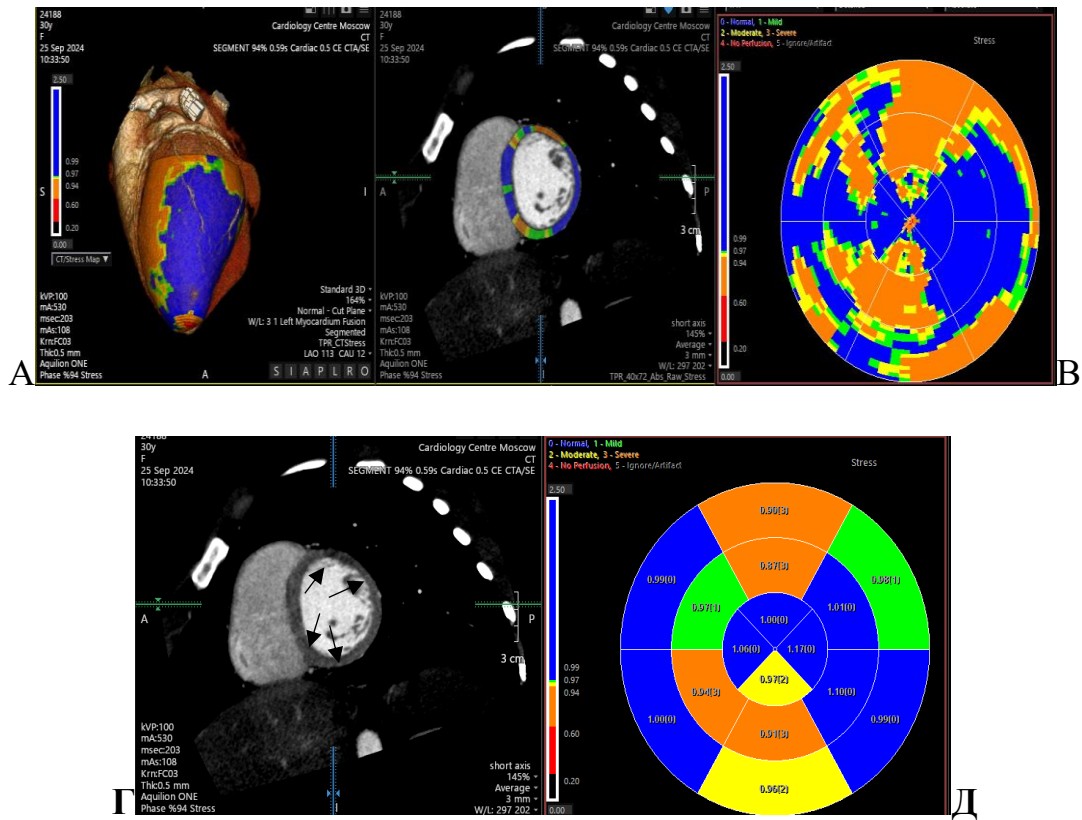
проведении ОФЭКГ выявлены зоны гипокинеза по передне-перегородочной стенке. Проведена КАГ – интактные КА. Назначена терапия: дилтиазем 90 мг, никорандил 15 мг/сут, розувастатин 10 мг, аспирин 75 мг. Госпитализирована в НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова, при поступлении на ЭКГ ритм синусовый, ЧСС 80 уд/мин, без ишемической динамики. По данным суточного мониторирования ЭКГ регистрируется синусовый ритм со срЧСС 80 уд/мин. Значимых нарушений ритма и проводимости сердца, пауз не выявлено, зарегистрирована ишемическая динамика в виде депрессий сегмента ST, общей продолжительностью 25 минут, при ЧСС в начале эпизода 117 уд/мин. Макс продолжительность эпизода 6 мин 15 сек, максимальная депрессия – 2,8 мм. По данным ЭхоКГ камеры сердца не увеличены, стенки не утолщены, сократимость миокарда ЛЖ удовлетворительная. Для верификации возможной ишемии миокарда при неизменных КА, проведено обследование – объемная КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ – гемодинамически значимых стенозов КА не выявлено («рисунок 54»), в покое достоверных дефектов контрастирования миокарда ЛЖ не определяется, на фоне введения АТФ на высоте нагрузки определяется циркуляторный субэндокардиальный дефект контрастирования миокарда всех стенок ЛЖ, за исключением верхушечного сегмента боковой стенки («рисунок 52»). На основании полученных клинико-инструментальных данных – типичный болевой синдром в грудной клетке, характерный для клиники стенокардии, зарегистрированные при проведении суточного мониторирования ЭКГ депрессии сегмента ST ишемического генеза, выявленный при КТ сердца с АТФ стресс-индуцированный ДП миокарда ЛЖ, пациентке установлен клинический диагноз: «Ишемическая болезнь сердца при неизменных КА». В биохимическом анализе крови ХС ЛПНП 2,27 ммоль/л, ОБХС 4,03 ммоль/л. В связи с недостижением целевого уровня ХС ЛПНП, доза розувастатина увеличена до 20 мг. С целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений рекомендовано продолжить прием антиагрегантной терапии. Продолжена антиангинальная терапия – никорандилом, дилтиаземом в прежней дозе. С учетом неконтролируемой АГ к терапии добавлен рамирил 2,5 мг.

При повторной госпитализации на фоне трехкомпонентной медикаментозной терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения частоты приступов стенокардии, увеличения толерантности к физической нагрузке. При поступлении: в биохимическом анализе крови ХС ЛПНП 2,06 ммоль/л, ОБХС 3,85 ммоль/л, на ЭКГ ритм синусовый с ЧСС 78 уд/мин. По данным суточного мониторинга ЭКГ (на фоне отмены антиангинальной терапии) основной ритм синусовый с ЧСС 46-75-167 уд/мин. Значимых нарушений ритма и проводимости сердца, пауз не выявлено. Имеется динамика сегмента ST (3 эпизода депрессии сегмента ST до 1,0 мм, общей продолжительностью 10 минут при ЧСС в начале эпизода в среднем 99 уд/мин). По данным ЭхоКГ камеры сердца не увеличены, стенки не утолщены, зон нарушения локальной и глобальной сократимости не выявлено. Для оценки объема возможной ишемии миокарда и анатомии КА, проведено обследование – КТ сердца с АТФ и КТ-КАГ, по результатам которых в покое достоверных дефектов контрастирования миокарда ЛЖ не определялся, на фоне введения АТФ на высоте нагрузки выявлен стресс-индуцированный ДП миокарда верхушечного сегмента нижней стенки, средних сегментов передней, нижней, ниже-перегородочной стенок, базальных сегментов нижней, передней, передне-боковой, ниже-боковой стенок ЛЖ («рисунок 53»). КА без гемодинамически значимых стенозов. По сравнению с предыдущим исследованием объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ в 2023 г. отмечается положительная динамика в виде уменьшения объема ишемии миокарда ЛЖ.



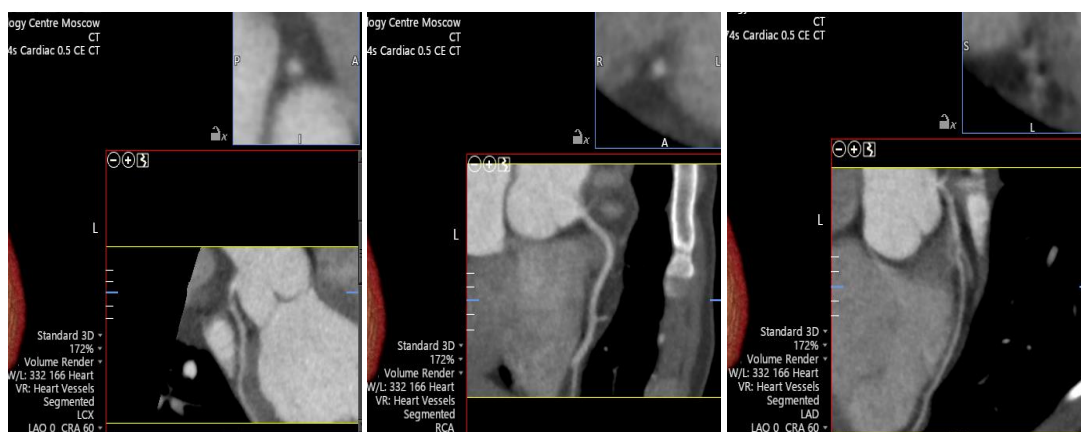
«Рисунок 52» – Объемная компьютерная томография сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом у пациентки с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий, выполненная на 1 точке в фазу стресса

Примечание. А – Наложение полярной карты коэффициента трансмуральной перфузии на трехмерную реконструкцию сердца в фазу стресса. Наличие зон гипоперфузии миокарда левого желудочка (зоны оранжевого цвета); Б – поперечный срез сердца в фазу стресса; В – детализированная полярная карта посегментарного распределения коэффициента трансмуральной перфузии в фазу стресса; Г – изображение миокарда левого желудочка в фазу фармакологической нагрузки с аденозинтрифосфатом, артериальная фаза контрастирования; мультипланарная реконструкция, поперечный срез на уровне базальных сегментов миокарда левого желудочка. Выявлен субэндокардиальный циркулярный дефект контрастирования миокарда левого желудочка, за исключением верхушечного сегмента боковой стенки (указаны стрелками); Д – полярная карта распределения коэффициента трансмуральной перфузии по сегментам миокарда левого желудочка в фазу стресса, во всех сегментах, за исключением боковой стенки, где коэффициент трансмуральной перфузии менее 0,99 (зона оранжевого, зеленого цвета).



«Рисунок 53» – Объемная компьютерная томография сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом у пациентки с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий, выполненная на 2 точке в фазу стресса

Примечание. А – Наложение полярной карты коэффициента трансмуральной перфузии на трехмерную реконструкцию сердца в фазу стресса. Наличие зон гипоперфузии миокарда левого желудочка (зоны оранжевого цвета); Б – поперечный срез сердца в фазу стресса; В – детализированная полярная карта посегментарного распределения коэффициента трансмуральной перфузии в фазу стресса; Г – изображение миокарда левого желудочка в фазу фармакологической нагрузки с аденозинтрифосфатом, артериальная фаза контрастирования; мультипланарная реконструкция, поперечный срез на уровне базальных сегментов миокарда левого желудочка. Выявлены дефекты контрастирования миокарда левого желудочка (указаны стрелками); Д – полярная карта распределения коэффициента трансмуральной перфузии по сегментам миокарда левого желудочка в фазу стресса.



Огибающая артерия

Правая коронарная артерия

Передняя нисходящая артерия

«Рисунок 54» – Объемная компьютерная томография сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом, фаза покоя. Трехмерная реконструкция сердца.

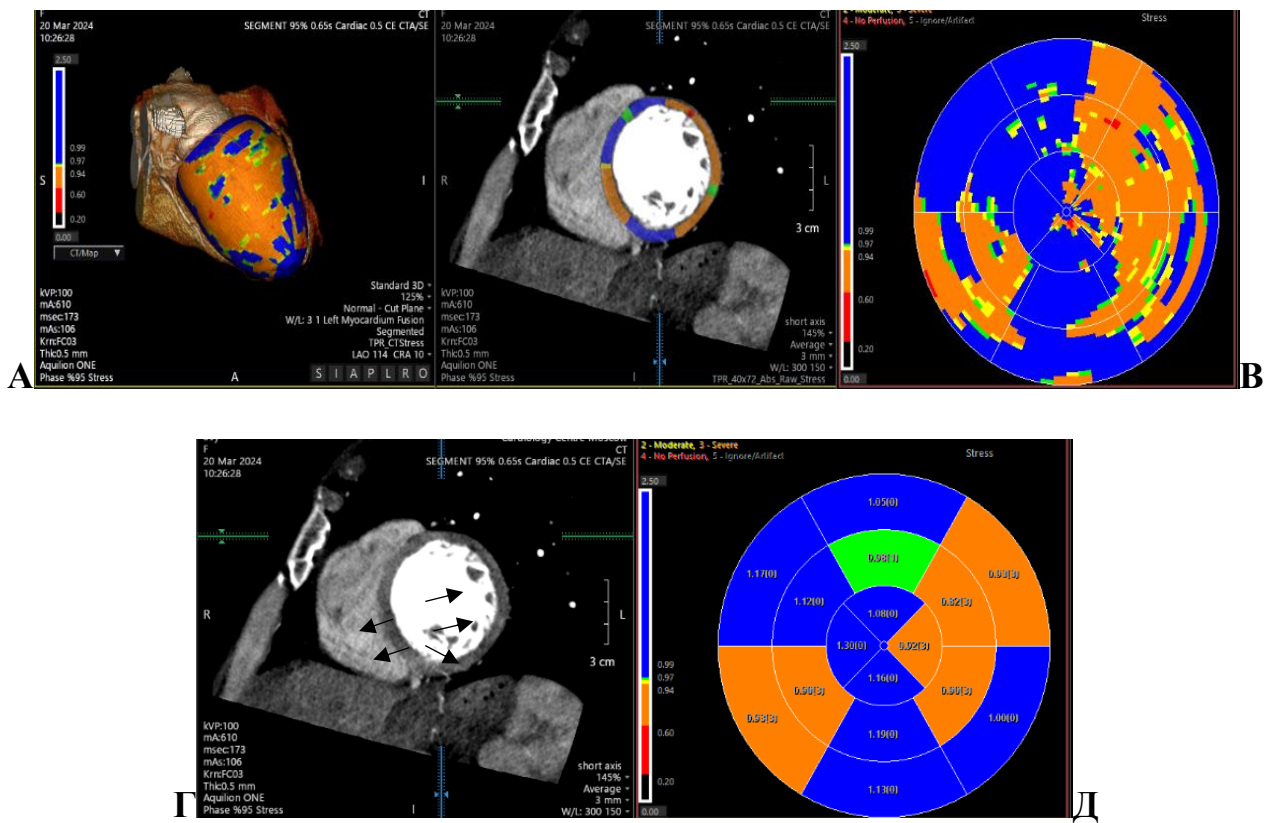
Неизмененные коронарные артерии

Клинический пример 3

Пациентка Л. 40 лет поступила в НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова с жалобами на болевой синдром давящего характера в грудной клетке, возникающий как при физической нагрузке, психоэмоциональном перенапряжении, так и в покое, длительностью от нескольких минут до нескольких часов, купирующийся самостоятельно в покое, одышку при умеренной физической нагрузке, проходящую в покое, перебои в работе сердца, появляющиеся после физической нагрузке, сопровождающиеся кашлем, эпизоды нехватки воздуха, преимущественно за счет сложности сделать вдох всей грудью, чаще в вечернее время. Амбулаторно по данным ХМЭКГ – зарегистрирована ишемическая динамика в виде депрессии сегмента ST до 2,9 мм в V2-V6 на фоне синусовой тахикардии. При поступлении в анализах крови на чистом фоне: ОбХС 5,37 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,02 ммоль/л. На ЭКГ, ХМЭКГ, ЭхоКГ без особенностей. В покое субэндокардиальный дефект контрастирования миокарда ЛЖ не определяется. На фоне введения АТФ на высоте нагрузки субэндокардиальные ДП миокарда базального сегмента нижнебоковой стенки и средних сегментов

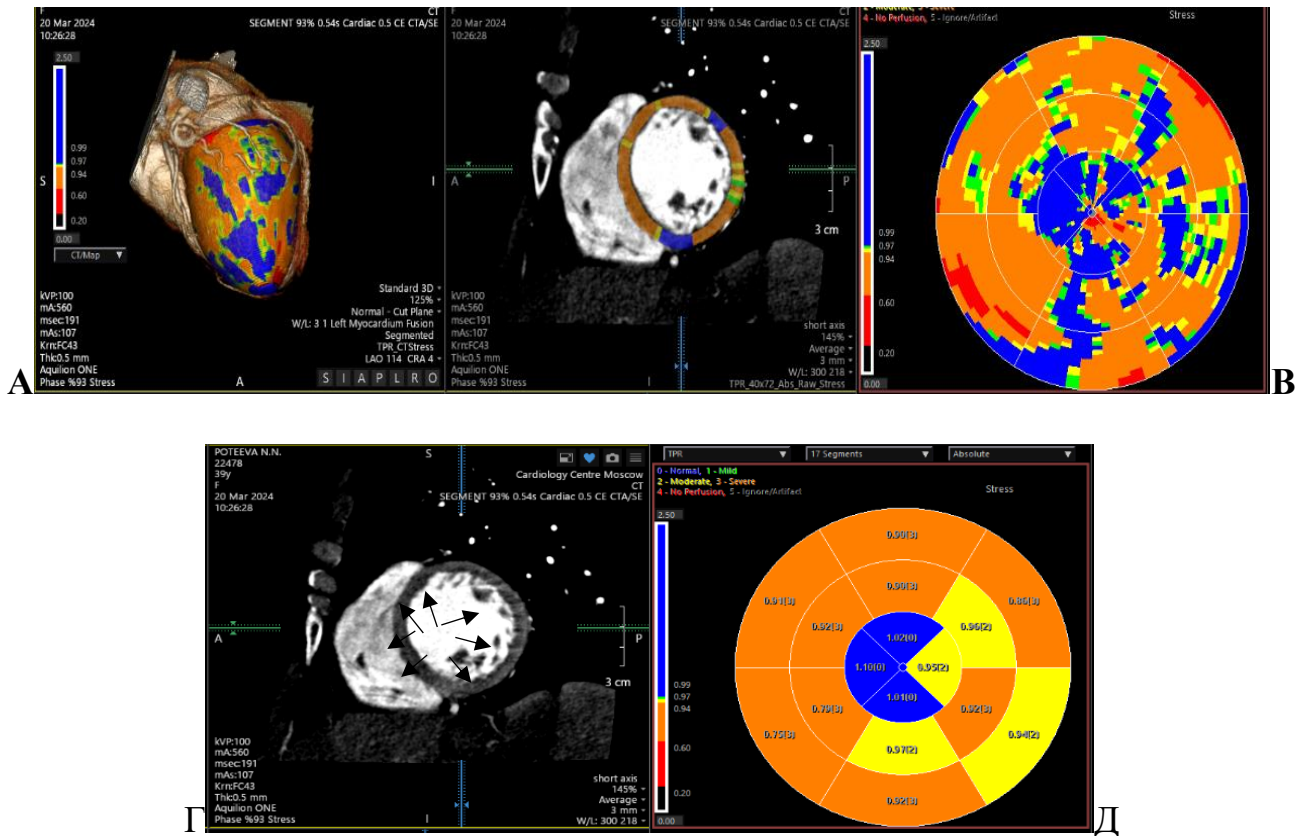
передней, боковой и нижней стенок ЛЖ («рисунок 55»). Назначена медикаментозная терапия: розувастатин 20 мг, дилтиазем 90 мг, АСК 75 мг.

При повторной госпитализации отмечалась отрицательная динамика в виде учащения частоты приступов стенокардии. Спустя некоторое время пациентка самостоятельно отменила гиполипидемическую терапию. При поступлении: в биохимическом анализе крови ХС ЛПНП 2,75 ммоль/л, ОБХС 4,88 ммоль/л, на ЭКГ, ХМЭКГ, ЭхоКГ без динамики. Для оценки объема возможной ишемии миокарда и анатомии коронарных артерий, проведено обследование – объемная КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ и КТ-КАГ, по результатам которых в покое достоверных дефектов контрастирования миокарда ЛЖ не определяется, на фоне введения АТФ на высоте нагрузки определяются субэндокардиальные дефекты контрастирования: циркулярный дефект в средних и базальных сегментах всех стенок и в верхушечном сегменте боковой стенки ЛЖ («рисунок 56»).



«Рисунок 55» – Объемная компьютерная томография сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом у пациентки с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий, выполненная на 1 точке в фазу стресса

Примечание. А – Наложение полярной карты коэффициента трансмуральной перфузии на трехмерную реконструкцию сердца в фазу стресса. Наличие зон гипоперфузии миокарда левого желудочка (зоны оранжевого цвета); Б – поперечный срез сердца в фазу стресса; В – детализированная полярная карта посегментарного распределения коэффициента трансмуральной перфузии в фазу стресса; Г – изображение миокарда левого желудочка в фазу фармакологической нагрузки с аденозинтрифосфатом, артериальная фаза контрастирования; мультипланарная реконструкция, поперечный срез на уровне средних сегментов миокарда левого желудочка. Выявлен субэндокардиальный циркулярный дефект контрастирования миокарда левого желудочка (указаны стрелками); Д – полярная карта распределения коэффициента трансмуральной перфузии по сегментам миокарда левого желудочка в фазу стресса, нарушение перфузии, где коэффициент трансмуральной перфузии менее 0,99 (зона оранжевого, зеленого цвета).



«Рисунок 56» – Объемная компьютерная томография сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом у пациентки с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий, выполненная на 2 точке в фазу стресса

Примечание. А – Наложение полярной карты коэффициента трансмуральной перфузии на трехмерную реконструкцию сердца в фазу стресса. Наличие зон гипоперфузии миокарда левого желудочка (зоны оранжевого цвета); Б – поперечный срез сердца в фазу стресса; В – детализированная полярная карта посегментарного распределения коэффициента трансмуральной перфузии в фазу стресса; Г – изображение миокарда левого желудочка в фазу фармакологической нагрузки с аденозинтрифосфатом, артериальная фаза контрастирования; мультипланарная реконструкция, поперечный срез на уровне средних сегментов миокарда левого желудочка. Выявлен субэндокардиальный циркулярный дефект контрастирования миокарда левого желудочка (указаны стрелками); Д – полярная карта распределения коэффициента трансмуральной перфузии по сегментам миокарда левого желудочка в фазу стресса, нарушение перфузии, где коэффициент трансмуральной перфузии менее 0,99 (зона оранжево-желтого цвета).

Приложение 1. Лекарственная терапия

Препараты	1 точка n = 59	2 точка n = 46
Антиангинальные препараты		
Бета-адреноблокаторы	30 (51 %)	27 (60 %)
Антагонисты кальциевых каналов	20 (34 %)	25 (54 %)
Нитраты	4 (7 %)	2 (4 %)
Никорандил	0	8 (17 %)
Ранолазин	1 (2 %)	2 (4 %)
Триметазидин	5 (8,5 %)	0
Ивабрадин	0	1 (2 %)
Гиполипидемическая терапия		
Статины	26 (44 %)	34 (74 %)
Аторвастатин	18 (31 %)	18 (39 %)
Розувастатин	8 (13 %)	15 (33 %)
Симвастатин	-	1 (2 %)
Антитромботическая терапия		
Ацетилсалициловая кислота	25 (45 %)	30 (65 %)
Клопидогрел	4 (7 %)	1 (2 %)
Тикагрелор	1 (2 %)	1 (2 %)
Антикоагулянты	2 (3 %)	2 (4 %)
Другая терапия		
иАПФ	17 (29 %)	8 (17 %)
Блокаторы рецепторов ангиотензина 1	14 (24 %)	12 (26 %)
Моксонидин	1 (2 %)	2 (4 %)
Диуретики	6 (10 %)	7 (15 %)
Антидепрессанты	3 (6 %)	2 (4 %)

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

«В конце 80-х годов XX века было установлено, что пациенты с неизменными КА и приступами стенокардии обладают повышенной чувствительностью сосудов микроциркуляции к вазоконстрикторным стимулам и сниженным резервом вазодилатации. Данные утверждения стали основанием для выделения данного патологического состояния под отдельным клиническим термином «Микрососудистая стенокардия» [52].

В последние годы обсуждаются разные гипотезы нарушения коронарной КМД: дисфункция эндотелия сосудов микроциркуляции, изменение несоответствия между метаболическими сигналами и микрососудистой адаптацией. Прогноз в этой группе пациентов неблагоприятен в связи с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, в связи с чем очевидна необходимость раннего выявления ИБС при необструктивном изменении КА и медикаментозная коррекция КМД. Согласно актуальным рекомендациям по стабильной ИБС РКО, одобренным Минздравом России и ЕКО постановка диагноза МСС требует проведения ряда инвазивных исследований, подтверждающих нарушенный тонус микрососудов, в т.ч. измерение внутрисосудистого сопротивления. В настоящее время подтверждение МСД инвазивными методами в клинической практике представляет собой сложную задачу. Косвенно можно судить о данной патологии за счет определения РКК при помощи ПЭТ, стресс-МРТ, и других методов. Кроме того, неинвазивные методы не оценивают напрямую склонность КА к спазму, а только помогают выявить нарушенный резерв к вазодилатации сосудов микроциркуляции. Перспективным представляется поиск альтернативных методов диагностики, доступных в использовании, позволяющих неинвазивным путем оценивать функциональное состояние микроциркуляции у пациентов с ИБОКА. Ввиду отсутствия в настоящее время в РФ датчиков для инвазивного измерения РКК и ИМСС, реальным в клинической практике представляется верифицировать ишемию миокарда методами неинвазивной визуализации и определять необструктивный характер

изменений КА методом инвазивной КАГ или КТ-КАГ. Имеется несколько протоколов объемной КТ сердца, которые объединяют в один диагностический тест различные данные для оценки перфузии миокарда ЛЖ при нагрузке и в состоянии покоя, а также анатомическую оценку КА. В нашем исследовании продемонстрирована возможность перфузионной КТ сердца в сочетании с фармакологической пробой с АТФ для верификации ишемии миокарда ЛЖ при ИБОКА. Вместе с тем важно, что этот метод может использоваться в динамике и с целью оценки эффективности проводимой медикаментозной терапии [5].

Нами были использованы критерии ишемии миокарда ЛЖ качественные (в виде количества сегментов с ДП на пике введения АТФ) и полуколичественные (в частности КТП), которые по данным объемной КТ сердца с фармакологической пробой с аденозином в международном исследовании CORE 320 с включением 381 пациента продемонстрировали чувствительность в оценке гемодинамической значимости стенозов КА 80 %, специфичность 74 %, диагностическую точность – 87 % [192]. В ранее проведенном исследовании чувствительность и специфичность объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ в выявлении ишемии миокарда при различном типе поражения КА в сравнении с наличием ИБС по данным комплексного обследования (неинвазивными стресс-тестами и КАГ) составили 75% и 100%, соответственно [3, 10].

Основополагающими факторами в разработке данного исследования были доказательства наличия МСД как причины ишемии миокарда у пациентов с ИБОКА, возможность ее провокации с помощью препаратов аденозина [29] и визуализации спровоцированной ишемии миокарда с помощью новых методов оценки перфузии миокарда ЛЖ, к каковым в последних рекомендациях ЕОК относят перфузионную КТ сердца. В мировой клинической практике в качестве стрессового агента используются аденозин, регаденозон, дипиридамо́л, в нашей стране в качестве вазодилататора используется АТФ.

Таким образом, наше исследование направлено на изучение динамики перфузии миокарда ЛЖ методом объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ у пациентов с ИБОКА на различных режимах медикаментозной терапии.

Большая часть пациентов, включенных в исследование были женщины, средней возраст 54 года, с традиционными факторами риска атеросклероза. У пациентов была оценена динамика перфузии миокарда ЛЖ в ходе длительного наблюдения, а также оценено влияние комбинированной медикаментозной терапии на динамику перфузии миокарда ЛЖ. Мы подтвердили известный факт о преимущественном распространении этой формы ИБС среди женщин [57,], что может быть косвенным доказательством вклада дефицита эстрогенов в менопаузальном периоде в развитие МСД.

Лечение ИБОКА направлено на главный механизм ее возникновения – МСД. Эффективность таргетного лечения была продемонстрирована в исследовании CorMicA, где использовалась медикаментозная терапия на основе стратификации с учетом результатов определения резерва коронарного кровотока, и было показано, что этот подход уменьшает количество приступов стенокардии и улучшает КЖ у пациентов без обструктивной ИБС [57, 59].

В нашей работе была оценена приверженность пациентов к комбинированной медикаментозной терапии в отдаленном периоде. Больше половины пациентов (61 %) соблюдали рекомендации, включая прием многокомпонентной терапии и модификацию образа жизни. По результатам проведенного анализа в отношении параметров перфузии миокарда ЛЖ и КЖ на фоне проводимой трехкомпонентной медикаментозной терапии, было выявлено достоверное отличие в изменении количества сегментов с ДП в сторону их уменьшения на фоне терапии (то есть приема 3-х классов препаратов, назначенных лечащим врачом на первом визите, согласно клиническим рекомендациям), без достоверной динамики в отношении изменении тяжести поражения. Возможно связано с тем что, на данном этапе не все ресурсы и возможности современной медикаментозной терапии применяются в клинической рутинной практики и требует совершенствования лечебных подходов к этой группе пациентов и применения препаратов с другими расширенными механизмами действия в отношении тонус-формирующих механизмов [5].

В настоящее время в клинических исследованиях изучаются новые терапевтические препараты – доноры оксида азота, митохондриальная таргетная терапия, противовоспалительные средства, терапия стволовыми клетками и генная терапия.

Определенные перспективы представляет терапия верицигуатом [147]. Так, в продолжающемся исследовании (PRIZE) изучается эффективность зиботентана у пациентов с МСС [61]. При рефрактерном течении стенокардии не исключена возможность применения усиленной наружной контрпульсации [201].

Применение противодиабетических препаратов, таких как семаглутид (инъекционный агонист рецептора глюкагона, подобного пептиду-1), еще не полностью изучено с точки зрения их влияния на ИБОКА, но может иметь важные будущие терапевтические возможности для лечения. Исследования на животных показали, что тикагрелор усиливает вызванное аденозином увеличение коронарного кровотока, которое отвечает за реактивную гиперемическую реакцию, которая может иметь потенциал для снижения макрососудистой дисфункции [20].

Несмотря на многообещающие результаты, необходимо проведение дальнейших исследований для подтверждения эффективности и безопасности препаратов в долгосрочной перспективе.

Данные нашего исследования совпадают с данными исследования CorMica и показывают, что у пациентов с ИБОКА на фоне комбинированной терапии, включающей антиангинальные, гиполипидемические и антитромботические препараты, наблюдается достоверное улучшение КЖ, отмечается положительный эффект в виде увеличения толерантности к физическим нагрузкам, снижения частоты стенокардии, благоприятное восприятие в отношении своего заболевания [57].

Проведен анализ в отношении динамики КЖ по Сиэттлскому опроснику в зависимости от улучшения или ухудшения КТП, в ходе проведенного анализа статистически значимых различий получено не было. Аналогичные данные мы выявили и при оценке динамики КЖ по Сиэттлскому опроснику в зависимости от

улучшения или ухудшения количества сегментов с ДП, в ходе проведенного анализа статистически значимых различий не выявлено.

Мы использовали метод объемной КТ сердца в сочетании с пробой АТФ для выявления ишемии миокарда ЛЖ, который имеет высокое пространственное разрешение, что повышает точность диагностики и прогностическую ценность положительного результата, а также позволяет выявить стресс-индуцированные дефекты перфузии миокарда ЛЖ разной тяжести, как субэндокардиальной, так и трансмуральной локализации. Микрососудистая ишемия как проявления МСД, может быть обнаружена как «субэндокардиальная ишемия» с помощью неинвазивной перфузионной визуализации. В нашей работе мы продемонстрировали, что у всех пациентов с ранее установленным диагнозом ИБОКА при качественном анализе, выявляются стресс-индуцированные ДП ЛЖ субэндокардиальной локализации по данным объемной КТ с пробой АТФ. Данное утверждение согласуется с доказанными ранее положениями, описывающие патофизиологические механизмы нарушения кровоснабжения миокарда. Субэндокардиальный слой миокарда демонстрирует повышенную чувствительность к экстравазальной компрессии и ограниченную способность к вазодилатации по сравнению с субэпикардиальным слоем. При возрастании метаболических потребностей наблюдается увеличение коронарного кровотока, однако, резервные возможности субэндокардиального слоя в этом отношении оказываются ограниченными [67].

Оценка как полуколичественных, так и качественных показателей перфузии миокарда ЛЖ проводилась в две фазы: покой/нагрузка. Проведенный нами анализ полуколичественных показателей перфузии миокарда ЛЖ демонстрирует достоверное снижение КТП глобальное и по сегментам ЛЖ в ответ на введение АТФ, что подтверждает доминирующую гипотезу нарушения РКК в развитии ишемии миокарда при необструктивном поражении КА [60], и обозначает фармакологическую пробу как перспективный метод в дальнейшем для верификации ишемии у пациентов с ИБОКА.

Результаты нашего исследования согласуются с современной тенденцией в мировой клинической практике и современных международных рекомендациях по хроническому коронарному синдрому к проведению фармакологических нагрузочных тестов в сочетании с методами визуализации, как наиболее чувствительные и специфические методы в выявлении ишемии миокарда.

Нарушение РКК (как на уровне эпикардиальных КА, так и на уровне микроциркуляции) является наиболее обсуждаемой причиной развития ишемии миокарда ЛЖ при необструктивном поражении КА. Тем не менее мы не нашли исследований, изучавших влияние традиционных факторов риска атеросклероза, прогностических маркеров, КЖ на объем ишемии миокарда ЛЖ в этой группе пациентов.

При оценке сегментов миокарда ЛЖ с ДП в динамике мы выявили, что в 74 % случаев ДП сохраняются в тех же бассейнах КА, в которых наблюдались изначально. Также сегменты с ДП в равной степени распределились по количеству пораженных сегментов, без преобладания выраженного количества сегментов с ДП в одном бассейне КА, и наоборот. Сохранение локализации сегментов с ДП на введение АТФ в одних и тех же сегментах миокарда ЛЖ при длительном наблюдении за пациентами с ИБОКА также подтверждает роль локального повреждения тонус-формирующего механизма в сосудистом русле, и в последующем как источник каскада структурных изменений в патогенезе атеросклероза.

Проводилось межгрупповое сравнение клинических характеристик пациентов в зависимости от количества сегментов с ДП. Анализ выполнен у 24 пациентов, имеющих от 1 до 3 сегментов с ДП, у 22 пациентов с количеством сегментов с ДП от 4 до 7, и у 13 пациентов, имеющих от 8 и более сегментов с ДП на 1 точке. На 2 визите анализ выполнен у 17 пациентов, имеющих от 1 до 3 сегментов с ДП, у 11 пациентов с количеством сегментов с ДП от 4 до 7, и у 18 пациентов, имеющих от 8 и более сегментов с ДП. На 2 визите достоверно отмечается разница между достигнутым целевым уровнем ХС ЛПНП и дАД в трех

группах пациентов, и группа с наименьшим количеством сегментов с ДП - от 1 до 3 – имеет самый низкий уровень ХС ЛПНП и дАД.

Аналогичным образом проведен межгрупповой анализ между параметрами перфузии миокарда ЛЖ и факторами риска атеросклероза в зависимости от клиники стенокардии. Полуколичественные и качественные показатели перфузии миокарда ЛЖ статистически хуже у пациентов с атипичной формой стенокардии, чем у пациентов с типичной клиникой и эквивалентом стенокардии. Также продемонстрировано, что большинство пациентов с атипичной клиникой стенокардии чаще не достигали целевого уровня ОБХС.

Хочется отметить еще один факт, касающийся диагностики ишемических изменений у пациентов с ИБОКА. Метод неинвазивного обследования – ХМЭКГ, в настоящее время не поддерживается актуальными рекомендациями по стабильной ИБС для диагностики ишемии миокарда [13]. В рекомендациях ЕКО 2019 г. по стабильной ИБС дается ссылка на давно проведенную работу [64], в которой результаты нагрузочных тестов противоречат данным ХМЭКГ. К сожалению, в данной работе не проводилось сопоставление ишемических изменений по данным ХМЭКГ со степенью обструкции КА по результатам КАГ. Однако известен тот факт, что у пациентов с ИБОКА мониторинг ЭКГ часто демонстрирует изменения в виде депрессии сегмента ST во время физической нагрузки [89]. Данная взаимосвязь прослеживается и в нашей работе. Сопоставление данных ХМЭКГ с объемной КТ сердца с АТФ в нашем исследовании у пациентов с ИБОКА обнаружило высокую частоту выявления депрессии ST ишемического характера при физической нагрузке по данным ХМЭКГ, ассоциирующейся с большим объемом ишемии миокарда ЛЖ по данным КТ с пробой АТФ, что подтверждает диагностическую значимость ХМЭКГ для обследования пациентов с ИБОКА. Также имеется ассоциация между регистрацией депрессии сегмента ST по данным ЭКГ, в момент инфузии АТФ, у пациентов имеющих количество сегментов с ДП на порядок больше, по сравнению с другой группой пациентов. Характерным для ИБС при необструктивном поражении КА является атипичный вариант стенокардии, который зачастую вводит врачей в

заблуждение, подвергая сомнению наличие стенокардии как таковой. По данным нашего исследования, именно в этой группе пациентов отмечается наибольшее количество ДП миокарда по данным объемной КТ сердца с пробой АТФ, что, несомненно, создает преимущества для использования этого метода визуализации ишемии миокарда ЛЖ, позволяющего изменить радикально диагноз, а значит, и тактику ведения этой группы пациентов и в конечном итоге – улучшить прогноз жизни.

Одной из поставленных задач была оценка прогрессирования обструкции КА. Нами было проанализировано в общей сложности 840 КА. За время наблюдения у 5 (11 %) пациентов, отмечалась отрицательная динамика в виде прогрессирования атеросклероза. При сравнении параметров перфузии миокарда ЛЖ статистически значимых различий между пациентами с увеличением степени стеноза КА и без динамики КА выявлено не было.

При сравнении полуколичественных показателей в динамике мы не отметили статистически значимого увеличения глобальных показателей перфузии (КТП) при АТФ-индуцированном стрессе (исключением был лишь сегмент 16, где мы отметили более значимое повышение КТП), и в покое достоверной динамики не выявлено (в покое – разность средних 0,00 (95 % ДИ – 0,02; 0,01), $p = 0,7$, при стрессе – разность средних 0,01 (95 % ДИ – 0,00; 0,02), $p = 0,2$), что может обусловлено тем, что и исходно значения КТП в покое были в целом не изменены. Вместе с тем, у многих пациентов мы отметили изменение категории тяжести ишемии по глобальному полуколичественному показателю (КТП). Проведен сравнительный анализ качественных показателей в динамике. Количество сегментов с ДП статистически значимо не изменилось: медиана исходно 4 [3; 7] (от 1 до 16), 4 [3; 8] (от 1 до 16) в динамике, $p > 0,9$.

Мы провели сравнение полуколичественных показателей, разделив пациентов на 2 группы, с улучшением и ухудшением КТП в динамике. Пациенты с ухудшением КТП на 2 визите были менее привержены к назначенной лечащим врачом трехкомпонентной медикаментозной терапии. Среди факторов риска - отмечалась динамика по уровню АД, ТГ, ХС ЛПНП, однако различия не достигали

статистической значимости. В группе пациентов с улучшением КТП статистическую разницу наблюдали по уровню ОБХС ($4,11 \pm 1,45$ против $5,07 \pm 1,47$, $p = 0,030$).

Аналогичным образом, провели сравнение 2-х групп в зависимости от динамики количества сегментов с ДП. Пациенты с положительной динамикой в виде уменьшения количества сегментов с ДП на втором визите по сравнению с первым были женщины, у которых были более низкие показатели ИМТ и достигнут целевой уровень сАД. Также у этих же пациентов прослеживается тенденция к меньшим значениям факторов риска атеросклероза. Достоверная динамика по уменьшению количества сегментов с ДП выявлена у пациентов, приверженных к трехкомпонентной медикаментозной терапии и достигших целевых значений факторов риска, в частности уровня ХС ЛПНП, ОБХС.

Также мы изучили влияние терапии на перфузию миокарда ЛЖ. При изучении влияния комбинированной терапии (гиполипидемической и антиангинальной) достоверно ассоциировано с положительной динамикой изменения количества сегментов с ДП в отдаленном периоде. А при достижении целевого уровня ХС ЛПНП и ОБХС отмечалось достоверное снижение количества сегментов с ишемией миокарда ЛЖ и увеличения КТП в фазу стресса. «Достижение такого результата на терапии средними дозами статинов доказывает проявление их плеiotропного эффекта, а именно опосредованных вазодилатирующих эффектов, в данном случае и на сосудах микроциркуляции у пациентов с ИБОКА» [4].

Ранее было доказано достоверное увеличение амплитуды всех компонентов «активного» механизма регуляции сосудистого тонуса: эндотелиального, нейрогенного (симпатического) и миогенного по данным лазерной доплеровской флоуметрии сосудов кожи у пациентов с ИБС [2]. В настоящем исследовании применение современного высокотехнологичного метода неинвазивной оценки перфузии миокарда, каковым является объемная КТ сердца с пробой АТФ, позволило доказать улучшение резерва перфузии (КТП в ответ на введение вазодилатора АТФ) при длительной терапии статинами пациентов с

необструктивной формой ИБС, что согласуется с современными рекомендациями о назначении статинов пациентам с ИБОКА.

Положительное влияние статинов при МСД, также продемонстрировано в других рандомизированных контролируемых исследованиях. Так при сравнении терапии статинами с плацебо у пациентов с микрососудистой дисфункцией, показано значительное улучшение дилатации, опосредованной потоком плечевой артерии, при приеме статинов по сравнению с плацебо [22].

Наши результаты согласуются с предыдущими исследованиями, где неоднократно подчеркивают преимущества терапии статинами у пациентов с ИБОКА. Ранее проведено исследование, где было показано что прием 10-80 мг аторвастатина или 40 мг правастатина у пациентов с гиперхолестеринемией сопровождался улучшением миокардиального кровотока и коронарного резерва на 15 – 30 % по данным ПЭТ с ^{13}N -аммонием и ^{15}O -водой [81, 194]. В исследовании с помощью стресс-ЭхоКГ продемонстрировано увеличение показателя резерва миокардиального кровотока в бассейне передней нисходящей артерии при приеме розувастатина 10 мг в течение 12 недель, однако, имелась корреляция слабой силы [183]. Согласно данным И.В. Сергиенко и соавторов (НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова), миокардиальная перфузия по данным ОФЭКТ с $^{99\text{m}}$ Тс-МИБИ визуально ухудшалась у 18 % пациентов на фоне приема розувастатина 10 – 40 мг, против 35 % в группе плацебо, через год наблюдения [12].

Ранее было показано, что гиперхолестеринемия влияет на эндотелиальную функцию в микроциркуляторном русле [70]. Полученные данные, демонстрирующие увеличение коронарного кровотока после гиполипидемической терапии позволяют предположить участие мелких резистивных сосудов в формировании положительного терапевтического ответа [51].

В исследовании Mostaza J. у больных с обструктивной формой ИБС продемонстрировано влияние правастатина 20 мг на миокардиальную перфузию оцененную при помощи ОФЭКТ миокарда с TI-201 с фармакологической пробой с дипиридамолом, однако, положительная динамика не была ассоциирована со снижением значений ХС ЛПНП и ОбХС [140].

В работе Boodhwni 2006 г было показано улучшение эндотелий-независимой релаксации сосудов микроциркуляции на фоне приема аторвастатина, что может быть связано с расслаблением гладких мышц сосудов [33] [4]. Кроме того, установлено преимущество терапии статинами в модуляции эндотелиальной функции [113].

В работе Kristian и соавторов 2021 г. было показано, что риск инфаркта миокарда и смертности от всех причин у пациентов без обструктивной ИБС снижен при терапии статинами [144].

В исследовании SCOT-HEART продемонстрировано, что снижение частоты ИБС, смерти и нефатального ИМ, было в значительной степени обусловлено последующими изменениями в профилактическом лечении, включая увеличение терапии статинами у пациентов с необструктивной ИБС [15]. Наши данные также согласуются с 5-летним регистром CONFIRM CONFIRM (COroNary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry) где показано, что базовая терапия статинами была связана со снижением MACE у участников с необструктивной ИБС, что указывает на критическую роль этих препаратов в этой популяции [83].

Целевой уровень ХС ЛПНП ($< 1,4$ ммоль/л) достигли 7 (15 %) пациентов. При анализе параметров перфузии миокарда ЛЖ в динамике, в частности сравнения разности глобального КТП с достижением целевого уровня ХС ЛПНП не получена достоверная динамика в виде его увеличения, тем не менее мы выявили статистически значимую ассоциацию между КТП, рассчитанного только в фазу стресса и уровнем ХС ЛПНП. А также имеется достоверная динамика в виде меньшего количества сегментов с ДП на фоне достижения целевого уровня ХС ЛПНП. Полученный результат, еще раз подчеркивает важность оценки достижения целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов с ИБОКА, ввиду того, что при достижении целевых значений липидного спектра, отмечается положительная динамика перфузии миокарда ЛЖ, а не только от факта приема комбинированной медикаментозной терапии. «В рамках данного исследования не предусматривалось проведение дополнительных визитов пациентов, таким образом организация и

оценка эффективности и приверженности терапии не входили в задачи данной работы. К сожалению, не все пациенты были привержены к терапии статинами, и большинство пациентов на амбулаторном этапе не выполнили рекомендации по достижению целевых значений липидного спектра. В результате к контрольному визиту, достижение целевых уровней липидов отмечено только у 15% пациентов, входящих в исследование, что соответствует реальной клинической практике. Полученные нами данные согласуются с результатами ранее опубликованных работ, где достижение целевого уровня ОБХС менее 4,0 ммоль/л наблюдается лишь в 4,0–11,4% случаев [11], в исследовании ЭССЕ-РФ, эффективность лечения (достижение целевого значения ХС ЛПНП) в группах мужчин и женщин составила 14,4 % и 4,8%, соответственно [12]. Таким образом, несмотря на увеличение численности пациентов, получающих статины, достижение целевых значений липидов остается низким. Очевидно, оптимизация этой ситуации позволит рассчитывать на вероятность получения лучших результатов с точки зрения перфузии миокарда ЛЖ у пациентов с ИБОКА» [4].

В нашей работе, мы получили результаты, указывающие что у пациентов при достижении целевого уровня триглицеридов отмечена достоверная ассоциация с улучшением показателя КТП в фазу стресса.

В нашем исследовании уровень ОБХС (< 4 ммоль/л) на проводимой гиполипидемической терапии достигли 28 (61 %) пациентов. При анализе параметров перфузии миокарда ЛЖ в динамике, в частности сравнения разности глобального КТП с достижением целевого уровня ХС ЛПНП не получена достоверная динамика в виде его увеличения, тем не менее мы выявили статистически значимую ассоциацию между КТП рассчитанного только в фазу стресса и уровнем ХС ЛПНП. А также имеется достоверная динамика в виде меньшего количества сегментов с ДП на фоне достижения целевого уровня ХС ЛПНП.

В ходе сравнения изменения разности КТП в фазу стресса в динамике (КТП после – КТП до) с достижением и не достижением целевых значений факторов

риска атеросклероза, выявлена статистически значимая динамика КТП в группе с уровнем ОБХС менее 4 ммоль/л.

При сравнении изменения разности количества сегментов с ДП в динамике (после – до) с достижением и не достижением целевых значений факторов риска атеросклероза, выявлена статистически значимая динамика количества сегментов с ДП в группе с уровнем ОБХС < 4 ммоль/л, и АД < 130/80 мм рт. ст. .

Отрицательная корреляция заметной силы выявлены у пациентов с ИБОКА между КТП среднее значение, определенное в фазу стресса и уровнем ХС ЛПНП ($n = 45$, $\rho = -0,56$; $p = 0,0001$). Отрицательная корреляция заметной силы выявлены у пациентов с ИБОКА между КТП среднее значение, определенное в фазу стресса и уровнем ОБХС ($n = 46$, $\rho = -0,52$; $p = 0,0003$). Положительная корреляция умеренной силы выявлены у пациентов с ИБОКА между количеством сегментов с ДП миокарда ЛЖ и уровнем ХС ЛПНП ($n = 46$, $\rho = 0,43$; $p = 0,002$). Положительная корреляция умеренной силы выявлены у пациентов с ИБОКА между количеством сегментов с ДП миокарда ЛЖ и уровнем ОБХС ($n = 46$, $\rho = 0,38$; $p = 0,008$). Положительная корреляция слабой силы выявлены у пациентов с ИБОКА между Δ КТП глобальным и Δ ХС ЛПНП ($n = 46$, $r = 0,3$; $p = 0,07$). Отрицательная корреляция выраженной силы выявлены у пациентов с ИБОКА между КТП среднее значение, определенное в фазу стресса и количеством сегментов с ДП ($n = 46$, $\rho = -0,8$; $p = 0,0000$). Положительная корреляция умеренной силы выявлены у пациентов с ИБОКА между Δ КТП в фазу стресса и шкалы «ограничение физической нагрузки» по Сиэттлскому опроснику ($n = 46$, $\rho = 0,322$; $p = 0,029$).

Применение современного высокотехнологичного метода неинвазивной оценки перфузии миокарда, каковым является объемная КТ сердца с пробой АТФ, позволило доказать улучшение резерва перфузии (КТП в ответ на введение вазодилататора АТФ) при длительной терапии статинами. Тем самым мы продемонстрировали важность назначения статинов у пациентов с ИБС с малоизмененными или неизменными КА. Наконец, результаты настоящего исследования подтвердили, что терапия статинами, особенно, при достижении

целевых значений уровней холестерина, приводит к улучшению перфузии миокарда ЛЖ, что клинически проявляется снижением ФК стенокардии вследствие оптимизации коронарного кровотока.

Таким образом, в рамках проведенной работы нами были получены данные, демонстрирующие комплексный характер воздействия терапии на показатели перфузии миокарда ЛЖ, проявляющийся статистически значимым уменьшением количества сегментов с ДП, а не при изолированном использовании отдельных групп препаратов. Однако, при оценке КЖ, положительная динамика отмечалась как при комбинированной терапии, так и прямое влияние оказывал прием антиангинальной терапии. Наши результаты подтверждают данные, полученные в предыдущих РКИ, где доказательства их пользы признаны ограниченными. Сообщается, что антиангинальные препараты эффективны только у половины пациентов с МСС [178], вероятно, из-за различной базовой патофизиологии. Возможно, сыграла свою роль и вынужденная отмена антиангинальных препаратов за 48 часов до исследования КТ с АТФ (во избежание гипотонических реакций).

Пациенты с диагнозом ИБОКА, имеют признаки и симптомы, указывающие на ишемию миокарда, но без четких доказательств наличия обструкции КА. Недавние исследования показали, что у лиц с ИБОКА наблюдается сопоставимый риск МАСЕ при более низком КЖ по сравнению с пациентами с обструктивной ИБС [132]. Кроме того, в метаанализе, анализирующего пациентов с диагнозом ИБОКА, выявлены повышенные показатели смертности от всех причин и нефатального инфаркта миокарда по сравнению с общей популяцией [156]. Следовательно, точная стратификация риска среди пациентов с ИБОКА и своевременное выявление связанных факторов риска имеют первостепенное значение в клинических условиях.

Традиционные факторы риска, такие как СД, ГБ, возраст и курение, могут быть связаны с ИБОКА и МСД [26]. Многочисленные исследования продемонстрировали снижение РКК и ухудшение МСД у пациентов с СД [115]. Не менее важно, что СД или гипергликемия, как было показано, предсказывают худшие результаты у пациентов с ИБОКА, включая повышенную смертность от

всех причин [139]. Однако, следует отметить, что в некоторых работах имеются данные, что СД нечасто встречается среди пациентов с ИБОКА, и у некоторых пациентов без традиционных факторов риска все равно могут развиваться ИБОКА и МСД [167]. Это подчеркивает важность выявления новых факторов риска ИБОКА в общей популяции. Данная гипотеза нашла отражение, в работе W. Zhang и соавторов 2024 г. была направлена на выявление связи между индексом триглицеридов-глюкозы и ишемией миокарда, прогнозом у пациентов с ИБОКА. Индекс триглицеридов-глюкозы является надежным альтернативным показателем резистентности к инсулину, значительно связанным с ССЗ и неблагоприятным прогнозом [202]. Исследование показало, что индекс триглицеридов-глюкозы был тесно связан с ишемией миокарда и неблагоприятным прогнозом у пациентов с ИБОКА. Исходя из этого, можно сделать вывод, что данный индекс имеет широкие клинические перспективы применения у пациентов с ИБОКА, и может быть использован для стратификации риска. Кроме того, поскольку индекс является индикатором для оценки инсулинорезистентности, заслуживает дальнейшего изучения вопрос о том, может ли лечение инсулинорезистентности улучшить прогноз у пациентов с ИБОКА. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов и изучения потенциальной связи между индексом триглицеридов-глюкозы и неблагоприятными исходами у лиц с ИБОКА.

В ходе нашего анализа, мы получили статистически значимую связь, проявляющуюся в виде отрицательной корреляции у пациентов с ИБОКА между КТП в фазу стресса и количеством сегментов с ДП на 1 точке ($n = 57$, $\rho = -0,7$; $p = 0,0000$). Данная корреляция продемонстрировала то, что качественная визуализация сегментов с ДП обеспечивается именно за счет увеличенного снижения трансмиокардиальной перфузии именно в ответ на введение АТФ. В результате чего, можно четко обозначить, что под качественными изменениями лежат количественные изменения. В работе Ruiz-Muñoz и соавторов 2021 г. количественный анализ с КТП дал лучшие результаты, чем визуальная интерпретация [163].

При однофакторном анализе мы выявили, что недостижение целевых значений АД статистически значимо ассоциировано с повышением риска ухудшения перфузии миокарда ЛЖ за счет увеличения количества сегментов с ДП миокарда ЛЖ. Шансы ухудшения перфузии миокарда ЛЖ значимо увеличивались при сАД более 130 мм рт.ст. (ОШ 6 (95 % ДИ – 1,68, 23,67), $p = 0,006$), при дАД более 80 мм рт.ст. (ОШ 4 (95 % ДИ – 1,05, 15,25), $p = 0,042$).

Анализ предикторов ухудшения перфузии миокарда ЛЖ выполнялся с построением однофакторной моделей логистической регрессии, после чего значимые предикторы ($p < 0,15$) поэтапно добавлялись в многофакторные модели. Для каждого предиктора рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). В ходе мультивариантной логистической регрессионной модели мы выявили, что сАД более 130 мм рт.ст. независимо ассоциирована с вероятностью увеличения шансов ухудшения перфузии миокарда ЛЖ в 6,8 раз. При унивариантном анализе недостижение целевых значений АД статистически значимо ассоциировано с повышением риска увеличением степени стеноза КА. АД более 130/80 мм рт.ст. было ассоциировано с увеличением риска увеличения степени стеноза КА в 6 раз.

Как известно, повышение АД приводит к развитию микрососудистого ремоделирования с фибромышечным утолщением интимы и меди, за счет механического напряжения в стенках артерий, что приводит к сужению просвета и нарушению перфузии миокарда [65]. В работе Berge 2022 г показано независимая связь между ГБ и ИБОКА [27].

Проведен анализ параметров перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с пробой с АТФ, КЖ и факторов риска в группах мужчин ($n = 14$) и женщин ($n = 32$). Различия между группами практически выявлено не было, за исключением того, что женщины были более привержены к терапии, по сравнению с мужчинами, и продемонстрировали статически значимую разность в уменьшение количества сегментов с ДП на фоне проведенной трехкомпонентной медикаментозной терапии. Мы выявили тенденцию в выявлении большего

количества стресс-индуцированных ДП у мужчин в сравнении с женщинами на 2 точке.

Также отмечается статистически значимое уменьшение количества сегментов с ДП в динамики у женщин, по сравнению с мужчинами. Курение как значимый фактор риска ИБС не проявил достоверной динамики, ввиду того что курильщиков исходно было немного, вследствие чего существенного влияния на показатели перфузии миокарда ЛЖ не оказало.

Гендерные особенности демонстрируют влияние таких факторов, как мужской пол и возраст на степень ишемии миокарда ЛЖ в фармакологическом тесте, а в динамике более высокую приверженность к комбинированной медикаментозной терапии у женщин, обеспечивающую положительную динамику перфузии миокарда ЛЖ.

У женщин отмечается динамика уровня ХС ЛПНП, ОБХС на втором визите по сравнению с первым, в отличие от мужчин, которые имели противоположный результат.

При анализе вероятности ухудшения КЖ у пациентов с ИБОКА от значения количества сегментов с ДП была проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составила 0,63, что свидетельствует об удовлетворительной предиктивности количества сегментов с ДП. Пороговое значение количества сегментов с ДП 3, что свидетельствует о высокой вероятности ухудшения КЖ в динамике. Чувствительность и специфичность модели составили 93 % и 32 %.

При анализе вероятности ухудшения качества жизни у пациентов с ИБОКА от значения среднего КТП в фазу стресса была получена ROC-кривая. Площадь под ROC-кривой составила 0,74, что свидетельствует о хорошей предиктивности КТП в фазу стресса. Пороговое значение КТП 0,93 повышает вероятность ухудшения качества жизни у пациентов с ИБОКА в динамике, и ассоциировано с большой чувствительностью и специфичностью 60 % и 87 %, соответственно.

Reirani и соавторов 2015 г. [43]. наблюдали за 457 пациентами с болью в груди и неизменными КА, у которых было проведено тестирование коронарной вазореактивности с внутрикоронарным введением ацетилхолина, и

диагностирована МСС, было назначено лечение (в основном бета-блокаторы, аспирин, гиполипидемические препараты и нитраты), на фоне которого пациенты, имели более высокие показатели КЖ.

На данный момент имеются убедительные доказательства, подчеркивающие тесную связь между аномальной перфузией миокарда и прогнозом для лиц с диагнозом ИБОКА [139].

В работе L. Liu и соавторов 2021 г. у пациентов с ИБОКА была выявлена связь между наличием ДП миокарда ЛЖ и неблагоприятным прогнозом [120].

Аналогичным образом, Zampella и соавторы (2023 г.) выявили связь между нарушением перфузии миокарда у пациентов с ИБОКА с повышенным риском ССС [200].

В нашем исследовании, при оценке неблагоприятных ССС (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, повторная госпитализация по поводу стенокардии, нефатальный инсульт) только у 1 из 46 пациентов развился инфаркта миокарда 2 типа. Результаты нашей работы согласуются с данными других международных исследований [72], где ССС чаще всего встречались у женщин с 4 или более факторами риска сердечных заболеваний, при этом 5-летняя среднегодовая частота сердечно-сосудистых событий составляла 25,3% у женщин с необструктивной ИБС, 13,9% у женщин WISE с нормальными коронарными артериями и 6,5% у женщин без симптомов ($P = 0,003$).

В дальнейшем представляется перспективным оценивать перфузию миокарда ЛЖ методом объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ у больных с ИБОКА с большим количеством наблюдений, что позволит распределить их на группы многокомпонентной терапии в зависимости от их комбинации и дозы препаратов.

Предполагается, что улучшение профиля факторов риска будет позитивно влиять на вазодилатирующую функцию микроциркуляторного русла. Применение объемной КТ сердца с АТФ целесообразно для оценки эффективности этих стратегий лечения, направленных на улучшение функции сосудов

микроциркуляции у пациентов с ИБОКА. Это позволяет проводить последовательные оценки для отслеживания изменений КТП и качественной оценки перфузии миокарда ЛЖ с течением времени и соотносить это с улучшением симптомов. Ожидается, что результаты таких исследований предоставят более глубокое понимание ИБОКА как важного аспекта состояния сердечно-сосудистой системы.

Лучевая нагрузка

В нашем исследовании мы использовали протокол статической КТ сердца с технологией объемного сканирования. Средняя доза лучевой нагрузки при проведении объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ в данной работе оценивается, как $14,2 \pm 4,8$ мЗв, что значительно ниже предельного значения протокола в 25,5 мЗв (общая доза облучения КТ ограничена 25,5 мЗв) [68]. По данным литературы, уровень лучевой нагрузки при проведении объемной КТ зависит от пола, ЧСС и ИМТ. Учитывая высокие дозы облучения при проведении различных методов исследования, а часто необходимо применение комбинации нескольких методов обследований за короткий промежуток времени, в связи с чем для снижения лучевой нагрузки актуальным является разработка новых протоколов визуализации перфузии миокарда ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИБОКА является широко распространенной и важной проблемой здравоохранения, однако она часто остается недиагностированной. МСД представляет собой сочетание структурных и функциональных нарушений, влияющих на коронарную микроциркуляцию, вносит значительный вклад в определение клинических проявлений и оказывает значительное влияние на прогноз. Ограниченные знания о МСД при различных ССЗ не позволяют обеспечить ясность относительно основных патофизиологических механизмов ее возникновения. Это распространяется также на терапию, где на сегодняшний день не существует конкретных терапевтических стратегий, направленных на лечение МСД, подтвержденных крупномасштабными рандомизированными клиническими исследованиями.

Очевидна необходимость изучения и внедрения в клиническую практику эффективных неинвазивных методов диагностики необструктивной формы ИБС. КТ-визуализация представляет собой многообещающую методику, которая позволяет сочетать КТ-КАГ и объемной КТ сердца с пробой с АТФ для исключения обструктивной ИБС и выявления МСД в рамках одного диагностического метода, которая также может использоваться в динамике и с целью оценки эффективности проводимой медикаментозной терапии у пациентов с ИБОКА.

Точная диагностика и стратифицированная медицинская терапия имеют решающее значение для улучшения симптомов, КЖ и долгосрочных результатов для данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Типичная клиника стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий ассоциируется с тяжестью (глубиной) стресс-индуцированных дефектов перфузии миокарда левого желудочка, атипичная форма стенокардии - с количеством сегментов с дефектами перфузии по данным объемной компьютерной томографии сердца с аденозинтрифосфатом.

2. У пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий наличие ишемических изменений сегмента ST по данным суточного мониторинга электрокардиограммы ассоциированы с большим количеством индексных дефектов перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом.

3. Тройная медикаментозная (антиангинальная + гиполипидемическая + антитромботическая) терапия приводит к улучшению перфузии миокарда левого желудочка за счет снижения количества сегментов с дефектами перфузии (-1 ± 4 против 2 ± 4 , $p = 0,02$), увеличения коэффициента трансмуральной перфузии в фазу стресса ($0,02 \pm 0,07$ против $-0,02 \pm 0,11$, $p = 0,01$) по сравнению с неприверженными к трехкомпонентной терапии. Двухкомпонентная терапия (статины + антиангинальные препараты) уменьшает количество сегментов с дефектом перфузии миокарда левого желудочка на 4,5 по сравнению с отсутствием терапии (коэффициент регрессии $-4,541$, Ме 0 $[-3; 2]$, $p = 0,015$).

4. Достижение целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, артериального давления ассоциировано с достоверным уменьшением количества сегментов с дефектами перфузии и улучшением значений коэффициента трансмуральной перфузии в динамике. По данным однофакторного анализа наиболее значимыми признаками при построении модели риска ухудшения перфузии миокарда левого желудочка являются: уровень систолического артериального давления более 130 мм рт.ст. (ОШ 6; 95 % ДИ 1,68

- 23,67, $p = 0,006$) и диастолического более 80 мм рт.ст. (ОШ 4; 95 % ДИ 1,05 - 15,25, $p = 0,042$).

5. Полученные результаты показывают, что у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий вероятность ухудшения качества жизни в динамике можно прогнозировать при пороговых значениях количества сегментов с дефектами перфузии 3 (площадь под кривой ROC — 0,63, чувствительность — 93%, специфичность — 32%) и коэффициента трансмуральной перфузии в фазу стресса 0,93 (площадь под кривой — 0,74, чувствительность — 60%, специфичность — 87%).

6. Частота развития значимого поражения коронарных артерий у пациентов с исходно необструктивными изменениями коронарных артерий в течение трехлетнего наблюдения составила 11%.

7. Достоверных различий в параметрах перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом у пациентов с ишемической болезнью сердца с необструктивным поражением коронарных артерий в зависимости от изменения анатомии коронарных артерий и без динамики не выявлено.

8. Частота развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, повторная госпитализация по поводу стенокардии, нефатальный инсульт) у пациентов с ишемической болезнью сердца с необструктивным поражением коронарных артерий составила 2 % в течение трехлетнего наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Сочетание компьютерно-томографической коронарной ангиографии и объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом в рамках одного диагностического теста может быть применено для верификации ишемии миокарда левого желудочка в группе пациентов с отрицательными нагрузочными пробами (стресс-ЭхоКГ, тредмил), при наличии клиники стенокардии напряжения/покоя.

2. Пациентам с атипичной клиникой стенокардии и наличием депрессий сегмента ST по данным холтеровского мониторингирования электрокардиограммы рекомендовано проведение объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом с целью выявления дефектов перфузии миокарда левого желудочка ишемического генеза.

3. Использование качественных и полуколичественных показателей перфузии миокарда по данным объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом целесообразно для динамического мониторинга течения ишемической болезни сердца при необструктивном поражении коронарных артерий и с целью оценки эффективности проводимой медикаментозной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВ-блокада – Атриовентрикулярная блокада

АГ – Артериальная гипертензия

АД – Артериальное давление

АТФ – Аденозинтрифосфат

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – Гипертоническая болезнь

ГМК – Гладко-мышечная (ые) клетка (и)

ДАД – Диастолическое артериальное давление

ДП – Дефект перфузии

ИБС – Ишемическая болезнь сердца

ИБОКА – Ишемическая болезнь сердца без обструктивного поражения коронарных артерий

ИМ – Инфаркт миокарда

ИМТ – Индекс массы тела

КА – Коронарные артерии

КАГ – Коронарная ангиография

КТ – Компьютерная томография

КТ-КАГ – Компьютерно-томографическая коронарная ангиография

КТП – Коэффициент трансмуральной перфузии

КЖ – Качество жизни

ЛЖ – Левый желудочек

МРТ – Магнитно-резонансная томография

МСКТ – Мультиспиральная компьютерная томография

МСС – Микрососудистая стенокардия

МСД – Микрососудистая дисфункция

ОНМК – Острое нарушение мозгового кровообращения

ОбХс – Общий холестерин

ОФЭКТ – Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОШ – Отношение шансов

ПЭТ – Позитронно-эмиссионная томография

РКК – Резерв коронарного кровотока

РКП – Рентгеноконтрастный препарат

РФП – Радиофармацевтический препарат

САД – Систолическое артериальное давление

СД – Сахарный диабет

СКФ – Скорость клубочковой фильтрации

ССЗ – Сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – Триглицериды

ФК – Функциональный класс

ФРК – Фракционный резерв кровотока

ХМЭКГ – Холтеровское мониторирование ЭКГ

Хс-ЛПВП – Холестерин липопротеидов высокой плотности

Хс-ЛПНП – Холестерин липопротеидов низкой плотности

ЧСС – Частота сердечных сокращений

ЭКГ – Электрокардиография

ЭхоКГ – Эхокардиография

95% ДИ – 95% доверительный интервал

A1R, A2AR, A2BR, A3R – Аденозиновые рецепторы

CATCH-trial – CArdiac cT in the treatment of acute CHest pain

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula

EDIT-CMD – Efficacy of Diltiazem to Improve Coronary Vasomotor Dysfunction in ANOCA

CORE 320 – Combined Noninvasive Coronary Angiography and Myocardial Perfusion Imaging Using 320 Detector Computed Tomography

CorMicA – CORonary MICrovascular Angina

CorCTCA – Coronary Microvascular Function and CT Coronary Angiogram

n – абсолютное число

NYHA – New York Heart Association

MACE – неблагоприятные сердечно-сосудистые события

p – уровень статистической значимости

PROMISE – Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain

PRIZE – PReCIision medicine with ZibotEntan in microvascular angina

P2Y-рецепторы – Пуринаргические рецепторы типа P2Y

REFINE SPECT – REgistry of Fast Myocardial Perfusion Imaging with NExt generation SPECT

ROC – Receiver Operator Characteristic

SCOT-HEART – Scottish Computed Tomography of the Heart Trial

WARRIOR – The Women's IschemiA TRial to Reduce Events In Non-ObstRuctive CAD

WISE – Women's Ischemia Syndrome Evaluation

^{99m}Tc-MIBI (-МИБИ) – метокси-изобутил-изонитрил, меченный технецием

SAQ – Сиэттлский опросник качества жизни у больных со стабильной стенокардией (Seattle Angina Questionnaire)

SPECT – Single-photon emission computed tomography

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барбараш О. Л. и соавторы. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024 / Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В. // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – №. 9. – С. 6110
2. Бойко В. В. и соавторы. Влияние розувастатина на показатели микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца / В. В. Бойко, Г. Н. Соболева, А. А. Федорович, И. Е. Карпова // Кардиологический вестник. – 2017. – Т. 12. – №. 1. – С. 26-30
3. Егоркина О. Ф. и соавторы. Влияние длительной терапии никорандилом на показатели перфузии миокарда по данным стресс-объемной компьютерной томографии с трифосаденином у пациентки с ишемической болезнью сердца при неизмененных коронарных артериях / О. Ф. Егоркина, Г. Н. Соболева, С. А. Гаман, Ю. А. Карпов, С. К. Терновой // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2023. – Т. 19. – №. 4. – С. 375-382
4. Егоркина О. Ф. и соавторы. Оценка перфузии миокарда левого желудочка по данным объемной компьютерной томографии с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом у пациентов с ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий на фоне приема медикаментозной терапии / Г. Н. Соболева, О. Ф. Егоркина, С. А. Гаман, Ю. А. Карпов, С. К. Терновой // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24. – №. 8. – С. 29-36
5. Егоркина О.Ф. и соавторы. Динамика перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ в зависимости от медикаментозной терапии у пациентов с необструктивной формой ИБС / О. Ф. Егоркина, Г. Н. Соболева, С. А. Гаман, С. К. Терновой // Евразийский кардиологический журнал. – 2025. – №. 2. – С. 66-73
6. Егоркина О.Ф. и соавторы. Сопоставление показателей перфузии миокарда левого желудочка по данным стресс-перфузионной мультиспиральной компьютерной томографии сердца с аденозинтрифосфатом с клиническими

параметрами пациентов с необструктивной формой ишемической болезни сердца / О. Ф. Егоркина, С. А. Гаман, Г. Н. Соболева, Ю. А. Карпов, С. К. Терновой // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – №. 12S. – С. 29-35

7. Карпова И. Е. Состояние резерва миокардиальной перфузии и периферического кровообращения у больных микрососудистой стенокардией и медикаментозная коррекция выявленных нарушений / И. Е. Карпова // Дисс. ... канд. мед. наук. – 2015. – 175 с.

8. Минасян А. А. Изучение перфузии миокарда методом объемной компьютерной томографии с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом у больных стабильной ишемической болезнью сердца с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами коронарных артерий / А. А. Минасян // Дисс. ... канд. мед. наук. – Москва. – 2021. – С. 187.

9. Минасян А. А. и соавт. Безопасность и эффективность объемной компьютерной томографии сердца в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом в диагностике ишемической болезни сердца. / А. А. Минасян, Г. Н. Соболева, С. А. Гаман, М. А. Шария, С. К. Терновой, Ю. А. Карпов // Кардиология. – 2020. – Vol. 60. – №. 11. – Р. 57-65

10. Минасян А. А. и соавт. Показатели объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с натрия аденозинтрифосфатом в диагностике стабильной ишемической болезни сердца / А.А. Минасян, С.А. Гаман, Г.Н. Соболева, Ю.А. Карпов, С.К. Терновой // Кардиологический вестник. – 2021. – №. 1692. – С. 53-58

11. Першуков И. В. и соавторы. Состояние эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой функций неизмененных и малоизмененных коронарных артерий у больных с болевым синдромом в грудной клетке / И. В. Першуков, А. Н. Самко, Н. А. Павлов, И. В. Левицкий, Е. В. Саютина, Г. Н. Соболева, Ю. А. Карпов // Кардиология. – 2000. – №. 1. – С. 13-20

12. Сергиенко И. В., Мартиросян Л. А. Перфузия миокарда левого желудочка у больных с гиперхолестеринемией на фоне терапии статинами / И. В.

Сергиенко, Л. А. Мартирисян // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – №. 2. – С. 38-47

13. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – №. 11. – С. 4076

14. Сумин А. Н. Место клинической оценки в выявлении обструктивных поражений коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца: часть I / А. Н. Сумин // Российский кардиологический журнал. – 2019. – №. 5. – С. 95-100

15. Adamson P. D. et al. SCOT-HEART Investigators. Guiding Therapy by Coronary CT Angiography Improves Outcomes in Patients With Stable Chest Pain / P. D. Adamson, M. C. Williams, M. R. Dweck, N. L. Mills, N. A. Boon, M. Daghem, R. Bing, A. J. Moss, K. Mangion, M. Flather, J. Forbes, A. Hunter, J. Norrie, A. S. V. Shah, A. D. Timmis, E. J. R. van Beek, A. A. Ahmadi, J. Leipsic, J. Narula, D. E. Newby // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 74. – №. 16. – P. 2058-2070

16. Agrawal S. et al. Cardiac Syndrome X: Update / S. Agrawal, P. K. Mehta, C. N. Bairey Merz // Heart Failure Clinics. – 2016. – Vol. 12. – №. 1. – P. 141-156

17. Ahn J. M. Coronary Microvascular Dysfunction: Is It Distinct Clinical Entity or Common Physiologic Pathway / J. M. Ahn // Korean circulation journal. – 2020. – Vol. 50. – №. 10. – P. 904-906

18. Aldiwani H. et al. Angina Hospitalization Rates in Women With Signs and Symptoms of Ischemia But no Obstructive Coronary Artery Disease: A Report from the WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study / H. Aldiwani, M. Zaya, N. Suppogu, O. Quesada, B. D. Johnson, P. K. Mehta, C. Shufelt, J. Petersen, B. Azarbal, B. Samuels, R. D. Anderson, L. J. Shaw, S. Kar, E. Handberg, S. F. Kelsey, C. J. Pepine, C. N. Bairey Merz // Journal of the American Heart Association. – 2020. – Vol. 9. – №. 4. – P. 013168

19. Al-Mallah M. H. et al. The role of cardiac PET in diagnosis and prognosis of patients with ischemia with no obstructive coronary arteries (INOCA) / M. H. Al-

Mallah, M. Nayfeh, M. Alrifai // American heart journal plus: cardiology research and practice. – 2024. – №. 43. – P. 100399

20. AlShaikh, S. et al. INOCA: Ischemia in non-obstructive coronary arteries / AlShaikh, S., Rohm, C. L., Sutton, N. R., Burgess, S. N., & Alasnag, M. // American heart journal plus: cardiology research and practice. – 2024. – №. 42. – P. 100391

21. Andreini D. et al. CT perfusion versus coronary CT angiography in patients with suspected in-stent restenosis or CAD progression / D. Andreini, S. Mushtaq, G. Pontone, E. Conte, C. Collet, J. Sonck, A. D'Errico, L. Di Odoardo, M. Guglielmo, A. Baggiano, D. Trabattoni, P. Ravagnani, P. Montorsi, G. Teruzzi, P. Olivares, F. Fabbicocchi, S. De Martini, G. Calligaris, A. Annoni, M.E. Mancini, ... M. Pepi // Cardiovascular Imaging. – 2020. – Vol. 13. – №. 3. – P. 732-742

22. Bairey M. et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve / M. Bairey, E. M. Handberg, C. L. Shufelt, P. K. Mehta, M. B. Minissian, J. Wei, L. E. Thomson, D. S. Berman, L. J. Shaw, J. W. Petersen, G. H. Brown, R. D. Anderson, J. J. Shuster, G. Cook-Wiens, A. Rogatko, C. J. Pepine // European heart journal. – 2016. – Vol. 37. – №. 19. – P. 1504-1513

23. Bairey Merz C. N. et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade / C. N. Bairey Merz, C. J. Pepine, M. N. Walsh, J. L. Fleg // Circulation. – 2017. – Vol. 135. – №. 11. – P. 1075-1092

24. Bairey Merz C. N. et al. Treatment of coronary microvascular dysfunction / C. N. Bairey Merz, C. J. Pepine, H. Shimokawa, C. Berry // Cardiovascular research. – 2020. – Vol. 116. – №. 4. – P. 856-870

25. Beltrame J. F. et al. Advances in coronary microvascular dysfunction / J. F. Beltrame, F. Crea, P. Camici // Heart lung and circulation. – 2009. – Vol. 18. – №. 1. – P. 19-27

26. Beltrame J. F. et al. Management of ischaemia with non-obstructive coronary arteries (INOCA) / J. F. Beltrame, R. Tavella, D. Jones, C. Zeitz // BMJ (Clinical research ed.). – 2021. – №. 375. – P. e060602

27. Berge, C. A. et al. Relationship between hypertension and non-obstructive coronary artery disease in chronic coronary syndrome (the NORIC registry) / C. A. Berge, I. Eskerud, E. B. Almeland, T. H. Larsen, E. R. Pedersen, S. Rotevatn, M. T. Lønnebakken // PloS one. – 2022. – Vol. 17. – №. 1. – P. e0262290
28. Bischoff B. et al. Optimal timing for first-pass stress CT myocardial perfusion imaging / B. Bischoff, F. Bamberg, R. Marcus // The international journal of cardiovascular imaging. – 2013. – Vol. 29 – №. 2. – P. 435-442
29. Blankstein R. et al. Adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging using dual-source cardiac computed tomography / R. Blankstein, L. D. Shturman, I. S. Rogers, J. A. Rocha-Filho, D. R. Okada, A. Sarwar, A.V. Soni, H. Bezerra, B. B. Ghoshhajra, M. Petranovic, R. Loureiro, G. Feuchtner, H. Gewirtz, U. Hoffmann, W. S. Mamuya, T. J. Brady, R. C. Cury // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 54. – №. 12. – P. 1072-1084
30. Boden W. E. et al. Chronic Myocardial Ischemic Syndromes Task Force. Evolving Management Paradigm for Stable Ischemic Heart Disease Patients / W. E. Boden, M. Marzilli, F. Crea, G. B. J. Mancini, W. S. Weintraub, V. R. Taqueti, C. J. Pepine, J. Escaned, R. Al-Lamee, L. H. W. Gowdak, C. Berry, J. C. Kaski // Journal of the American College of Cardiology. – 2023. – Vol. 81. – №. 5. – P. 505-514
31. Boerhout C. K. M. et al. Microvascular resistance reserve: diagnostic and prognostic performance in the ILIAS registry / C. K. M. Boerhout, J. M. Lee, G. A. de Waard, H. Mejia-Renteria, S. H. Lee, J. H. Jung // European heart journal. – 2023. – №. 44. – P. 2862-2869
32. Boerhout C. K. M. et al. Prognostic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILIAS registry / C. K. M. Boerhout, G. A. de Waard, J. M. Lee, H. Mejia-Renteria, S. H. Lee, J. H. Jung, M. Hoshino, M. Echavarria-Pinto, M. Meuwissen, H. Matsuo, M. Madera-Camero, A. Eftekhari, M. A. Effat, T. Murai, K. Marques, Y. Appelman, J. H. Doh, E. H. Christiansen, R. Banerjee, C.W. Nam, ... T. P. van de Hoef // EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the

Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. – 2022. – Vol. 18. – №. 9. – P. 719-728

33. Boodhwani M. et al. High-dose atorvastatin improves hypercholesterolemic coronary endothelial dysfunction without improving the angiogenic response / M. Boodhwani, Y. Nakai, P. Voisine, J. Feng, J. Li, S. Mieno, B. Ramlawi, C. Bianchi, R. Laham, F. W. Sellke // *Circulation*. – 2006. – №. 114(1Suppl). – P. I402-I408

34. Brainin P. et al. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis / P. Brainin, D. Frestad, E. Prescott // *International journal of cardiology*. – 2018. – №. 254. – P. 1-9

35. Branch K. R. et al. Myocardial computed tomography perfusion / K. R. Branch, R. D. Haley, M. S. Bittencourt, A. R. Patel, E. Hulten, R. Blankstein // *Cardiovascular diagnosis and therapy*. – 2017. – Vol. 7. – №. 5. – P. 452-462

36. Camici P. G. et al. Coronary microvascular dysfunction / P. G. Camici, F. Crea // *The New England journal of medicine*. – 2007. – Vol. 356. – №. 8. – P. 830-840

37. Cannon R. O. et al. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries / R. O. Cannon, S. E. Epstein // *The American journal of cardiology*. – 1988. – Vol. 61. – №. 15. – P. 1338-1343

38. Cannon R. O. et al. Coronary flow reserve, esophageal motility, and chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries / R. O. Cannon, E. L. Jr. Cattau, P. N. Yakshe, K. Maher, W. H. Schenke, S. B. Benjamin, S. E. Epstein // *The American Journal of Medicine*. – 1990. – Vol. 88. – №. 3. – P. 217-222.

39. Celeng C. et al. Anatomical and Functional Computed Tomography for Diagnosing Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis / C. Celeng, T. Leiner, P. Maurovich-Horvat, B. Merkely, P. de Jong, J. W. Dankbaar, H. W. van Es, B. B. Ghoshhajra, U. Hoffmann, R. A. P. Takx // *Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular Imaging*. – 2019. – Vol. 12. – №. 7. – P. 1316-1325

40. Cerci R. J. et al. Aligning coronary anatomy and myocardial perfusion territories: an algorithm for the CORE320 multicenter study / R. J. Cerci, A. Arbab-

Zadeh, R. T. George, J. M. Miller, A. L. Vavere, V. Mehra, K. Yoneyama, J. Texter, C. Foster, W. Guo, C. Cox, J. Brinker, M. Di Carli, J.A. Lima // *Circulation Cardiovascular Imaging*. – 2012. – Vol. 5. – №. 5. – P. 587-595

41. Chen, M. Y. et al. Prognostic value of combined CT angiography and myocardial perfusion imaging versus invasive coronary angiography and nuclear stress perfusion imaging in the prediction of major adverse cardiovascular events: The CORE320 Multicenter Study / M.Y. Chen, C. E. Rochitte, A. Arbab-Zadeh, M. Dewey, R. T. George, J. M. Miller, H. Niinuma, K. Yoshioka, K. Kitagawa, H. Sakuma, R. Laham, A. L. Vavere, R. J. Cerci, V. C. Mehra, C. Nomura, K. F. Kofoed, M. Jinzaki, S. Kuribayashi, A. J. Scholte, M. Laule, ... J. A. C. Lima // *Radiology*. – 2017. – Vol. 284. – №. 1. – P. 55-65

42. Chhabra L. et al. Low Incidence of Diabetes Mellitus in Coronary Microvascular Dysfunction: An Intriguing Association / L. Chhabra, N. G. Kowlgi // *Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular Interventions*. – 2016. – Vol. 9. – №. 4. – P. 395-396

43. Crea F. Coronary microvascular obstruction a puzzle with many pieces / F. Crea // *The New England journal of medicine*. – 2015. – Vol. 372. – №. 15. – P. 1464-1465

44. Crea F. et al. Coronary microvascular dysfunction: an update / F. Crea, P. G. Camici, C. N. Bairey Merz // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – №. 17. – P. 1101-1111

45. Danad I. et al. Static and dynamic assessment of myocardial perfusion by computed tomography / I. Danad, J. Szymonifka, J. Schulman-Marcus, J. K. Min // *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. – 2016. – Vol. 17. – №. 8. – P. 836-844

46. De Bruyne B. et al. Microvascular (Dys) Function and Clinical Outcome in Stable Coronary Disease / B. De Bruyne, K. G. Oldroyd, N. H. J. Pijls // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67. – №. 10. – P. 1170-1172

47. De Gaspari M. et al. Small Vessel Disease: Another Component of the Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype Not Necessarily Associated with Fibrosis / M.

De Gaspari, C. Basso, M. Perazzolo Marra, S. Elia, M. Bueno Marinas, A. Angelini, G. Thiene, S. Rizzo // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – №. 4. – P. 575

48. Del Buono M. G. et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases / M. G. Del Buono, R. A. Montone, M. Camilli, S. Carbone, J. Narula, C. J. Lavie, G. Niccoli, F. Crea // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 28. – №. 13. – P. 1352-1371

49. Douglas P. S. et al. PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease / P. S. Douglas, U. Hoffmann, M. R. Patel, D. B. Mark, H. R. Al-Khalidi, B. Cavanaugh, J. Cole, R. J. Dolor, C. B. Fordyce, M. Huang, M. A. Khan, A. S. Kosinski, M. W. Krucoff, V. Malhotra, M. H. Picard, J. E. Udelson, E. J. Velazquez, E. Yow, L. S. Cooper, K. L. Lee... // *The New England journal of medicine*. – 2015. – Vol. 372. – №. 14. – P. 1291-1300

50. Eck B. L. et al. Comparison of quantitative myocardial perfusion imaging CT to fluorescent microsphere-based flow from high-resolution cryo-images / B. L. Eck, R. Fahmi, J. Levi, A. Fares, H. Wu, Y. Li, M. Vembar, A. Dhanantwari, H. G. Bezerra, D. L. Wilson // *Proceedings of SPIE--the International Society for Optical Engineering*. – 2016. – P. 9788-97882F

51. Egashira K. et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia / K. Egashira, Y. Hirooka, H. Kai, M. Sugimachi, S. Suzuki, T. Inou, A. Takeshita // *Circulation*. – 1994. – Vol. 89. – №. 6. – P. 2519-2524

52. Epstein S. E. et al. Site of increased resistance to coronary flow in patients with angina pectoris and normal epicardial coronary arteries / S. E. Epstein, R. O. Cannon // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1986. – Vol. 8. – №. 2. – P. 459-461

53. Fairweather D. Sex differences in inflammation during atherosclerosis / D. Fairweather // *Clinical Medicine Insights. Cardiology*. – 2015. – №. 8. – P. 49-59

54. Fan H. P. et al. Medium-Term Prognostic Implications of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Systematic Review and Meta-Analysis / H. P. Fan, J.

Q. Rui, C. X. Xin, Y. Zhou, J. Jin, X. F. Hu // Heart, lung, circulation. – 2023. – Vol. 32. – №. 11. – P. 1334-1346

55. Feenstra R. G. T. et al. Presence of coronary endothelial dysfunction, coronary vasospasm, and adenosine-mediated vasodilatory disorders in patients with ischemia and nonobstructive coronary arteries / R. G. T. Feenstra, C. K. M. Boerhout, J. Woudstra, C. E. M. Vink, M. E. Wittekoek, G. A. de Waard // Circulation. Cardiovascular interventions. – 2022. – Vol. 15. – №. 8. – P. e012017

56. Feher A. et al. Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging / A. Feher, A. J. Sinusas // Circulation. Cardiovascular Imaging. – 2017. – Vol. 10. – №. 8. – P. e006427

57. Ford T. J. et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial / T. J. Ford, B. Stanley, R. Good, P. Rocchiccioli, M. McEntegart, S. Watkins, H. Eteiba, A. Shaukat, M. Lindsay, K. Robertson, S. Hood, R. McGeoch, R. McDade, E. Yui, N. Sidik, P. McCartney, D. Corcoran, D. Collison, C. Rush, A. McConnachie, ... C. Berry // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – №. 72. – P. 2841-2855

58. Ford B. et al. Journal of the American College of Cardiology cardiovascular interventions / B. Ford, N. Stanley, R. Sidik, P. Good, M. Rocchiccioli, S. McEntegart, H. Watkins, A. Eteiba, M. Shaukat, K. Lindsay, S. Robertson, R. Hood, R. McGeoch, E. McDade, P. Yui, D. McCartney, D. Corcoran, C. Collison, N. Rush, A. Sattar, R. M. McConnachie, K. G. Touyz, C. Oldroyd, C. Berry // Circulation. Cardiovascular interventions. – 2020. – Vol. 13. – №. 1. – P. 33-45

59. Ford T. J. et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA) / T. J. Ford, B. Stanley, N. Sidik, R. Good, P. Rocchiccioli, M. McEntegart, S. Watkins, H. Eteiba, A. Shaukat, M. Lindsay, K. Robertson, S. Hood, R. McGeoch, R. McDade, E. Yui, P. McCartney, D. Corcoran, D. Collison, C. Rush, N. Sattar, ... C. Berry // Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular interventions. – 2020. – Vol. 13. – №. 1. – P. 33-45

60. Ford T. J. et al. Coronary artery disease: physiology and prognosis / T. J. Ford, D. Corcoran, C. Berry // *European heart journal*. – 2017. – Vol. 38. – №. 25. – P. 1990-1992
61. Ford T. J. et al. Genetic dysregulation of endothelin-1 is implicated in coronary microvascular dysfunction / T. J. Ford, D. Corcoran, S. Padmanabhan, A. Aman, P. Rocchiccioli, R. Good, M. McEntegart, J. J. Maguire, S. Watkins, H. Eteiba, A. Shaukat, M. Lindsay, K. Robertson, S. Hood, R. McGeoch, R. McDade, E. Yui, N. Sattar, L. Y. Hsu, A. E. Arai, ... C. Berry // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41. – №. 34. – P. 3239-3252
62. Ford T. J. et al. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina / T. J. Ford, P. Rocchiccioli, R. Good, M. McEntegart, H. Eteiba, S. Watkins, A. Shaukat, M. Lindsay, K. Robertson, S. Hood, E. Yui, N. Sidik, A. Harvey, A. C. Montezano, E. Beattie, L. Haddow, K. G. Oldroyd, R. M. Touyz, C. Berry // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – №. 46. – P. 4086-4097
63. Ford T. J. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need / T. J. Ford, D. Corcoran, C. Berry // *Heart*. – 2018. – Vol. 104. – №. 4. – P. 284-292
64. Forslund L. et al. Ischaemia during exercise and ambulatory monitoring in patients with stable angine pectoris and healthy controls. Gender differences and relationships to catecholamines / L. Forslund, P. Hjerdahl, C. Held, I. Björkander, S. V. Eriksson, N. Rehnqvist // *European heart journal*. – 1998. – Vol. 19. – №. 4. – P. 578-587
65. Frohlich E. D. State of the Art lecture. Risk mechanisms in hypertensive heart disease / E. D. Frohlich // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 34. – №. 4 Pt 2. – P. 782-789
66. Gallinoro E. et al. Reproducibility of bolus versus continuous thermodilution for assessment of coronary microvascular function in patients with ANOCA / E. Gallinoro, D. T. Bertolone, E. Fernandez-Peregrina, P. Paolisso, K. Bermpeis, G. Esposito, A. Gomez-Lopez, A. Candrea, N. Mileva, M. Belmonte, T.

Mizukami, S. Fournier, M. Vanderheyden, E. Wyffels, J. Bartunek, J. Sonck, E. Barbato, C. Collet, B. De Bruyne // *EuroIntervention*. – 2023. – Vol. 19. – №. 2. – P. e155-e166

67. George R. T. et al. Adenosine stress 64- and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: a pilot study evaluating the transmural extent of perfusion abnormalities to predict atherosclerosis causing myocardial ischemia / R. T. George, A. Arbab-Zadeh, J. M. Miller, K. Kitagawa, H. J. Chang, D. A. Bluemke, L. Becker, O. Yousuf, J. Texter, A. C. Lardo, J. A. Lima // *Circulation. Cardiovascular Imaging*. – 2009. – Vol. 2. – №. 3. – P. 174-182

68. George R. T. et al. Diagnostic performance of combined noninvasive coronary angiography and myocardial perfusion imaging using 320-MDCT: the CT angiography and perfusion methods of the CORE320 multicenter multinational diagnostic study / R.T. George, A. Arbab-Zadeh, R. J. Cerci, A. L. Vavere, K. Kitagawa, M. Dewey, C. E. Rochitte, A. E. Arai, N. Paul, F. J. Rybicki, A. C. Lardo, M. E. Clouse, & J. A. Lima // *American journal of roentgenology*. – 2011. – Vol. 197. – №. 4. – P. 829-837

69. George R. T. et al. Multidetector computed tomography myocardial perfusion imaging during adenosine stress / R. T. George, C. Silva, M. A. Cordeiro, A. DiPaula, D. R. Thompson, W. F. McCarthy, T. Ichihara, J. A. Lima, A. C. Lardo // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 48. – №. 1. – P. 153-160

70. Gilligan D. M. et al. Selective loss of microvascular endothelial function in human hypercholesterolemia / D. M. Gilligan, V. Guetta, J. A. Panza, C. E. García, A. A. Quyyumi, R. O. Cannon // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – №. 1. – P. 35-41

71. Gitto M. et. al. Gender-Related Differences in Clinical Presentation and Angiographic Findings in Patients with Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): A Single-Center Observational Registry / M. Gitto, F. Gentile, A. N. Nowbar, A. Chieffo, R. Al-Lamee // *The International journal of angiology: official publication of the International College of Angiology*. – 2020. – Vol. 29. – №. 4. – P. 250-255

72. Gulati M. et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome

Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project / M. Gulati, R. M. Cooper-DeHoff, C. McClure, B. D. Johnson, L. J. Shaw, E. M. Handberg, I. Zineh, S. F. Kelsey, M. F. Arnsdorf, H. R. Black, C. J. Pepine, C. N. Merz // Archives of internal medicine. – 2009. – Vol. 169. – №. 9. – P. 843-850

73. Gulati M. et al. Ischemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA): A patient self-report quality of life survey from INOCA international / M. Gulati, N. Khan, M. George, C. Berry, A. Chieffo, P. G. Camici, F. Crea, J. C. Kaski, M. Marzilli, C. N. B. Merz // International journal of cardiology. – 2023. – №. 371. – P. 28-39

74. Gupta A. et al. Dipyridamole Nuclear Stress Test/ A. Gupta, S. Samarany // In StatPearls. StatPearls Publishing. – 2023

75. Hamasaki S. Cholesterol-lowering treatment is associated with improvement in coronary vascular remodeling and endothelial function in patients with normal or mildly diseased coronary arteries / S. Hamasaki, S. T. Higano, J. A. Suwaidi, R. A. Nishimura, K. Miyauchi, D. R. Holmes, A. Lerman // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2000. – Vol. 20. – №. 3. – P. 737-743

76. Handberg E. M. et al. Rationale and design of the Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Nonobstructive CAD (WARRIOR) trial / E. M. Handberg, C. N. B. Merz, R. M. Cooper-Dehoff, J. Wei, M. Conlon, M. C. Lo, W. Boden, S. M. Frayne, T. Villines, J. A. Spertus, W. Weintraub, P. O'Malley, B. Chaitman, L. J. Shaw, M. Budoff, A. Rogatko, C. J. Pepine // American Heart Journal. – 2021. – №. 237. – P. 90-103

77. Hansen B. et al. Ischemia with No Obstructive Arteries (INOCA): A Review of the Prevalence, Diagnosis and Management / B. Hansen, J. N. Holtzman, C. Juszczynski, N. Khan, G. Kaur, B. Varma, M. Gulati // Current problems in cardiology. – 2023. – Vol. 48. – №. 1. – P. 101420

78. Henzlova M. J. et al. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers / M. J. Henzlova, W. L. Duvall, A. J. Einstein, M. I. Travin, H. J. Verberne // Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology. – 2016. – Vol. 23. – №. 3. – P. 606-639

79. Herrmann J. et al. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality / J. Herrmann, J. C. Kaski, A. Lerman // *European heart journal*. – 2012. – Vol. 33. – №. 22. – P. 2771-2782b
80. Huang K. et al. Insights into SGLT2 inhibitor treatment of diabetic cardiomyopathy: focus on the mechanisms / K. Huang, X. Luo, B. Liao, G. Li, J. Feng // *Cardiovascular diabetology*. – 2023. – Vol. 22. – №. 1. – P. 86
81. Ilveskoski E. et al. Improvement of myocardial blood flow by lipid-lowering therapy with pravastatin is modulated by apolipoprotein E genotype/ E. Ilveskoski, T. Lehtimäki, R. Laaksonen // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. – 2007. – Vol. 67. – №. 7. – P. 723-734.
82. Inácio J. R. et al. Static CT myocardial perfusion imaging: image quality, artifacts including distribution and diagnostic performance compared to ⁸²Rb PET / J.R. Inácio, S.B. Srinivasan, T. D. Ruddy, R. A. deKemp, F. Rybicki, R. S. Beanlands, B. J. W. Chow, G. Dwivedi // *European journal of hybrid imaging*. – 2022. – Vol. 6. – №. 1. – P. 1
83. Indraratna, P. et al. Aspirin and Statin Therapy for Nonobstructive Coronary Artery Disease: Five-year Outcomes from the CONFIRM Registry / P. Indraratna, C. Naoum, S. Ben Zekry, H. Gransar, P. Blanke, S. Sellers, S. Achenbach, M. H. Al-Mallah, D. Andreini, D. S. Berman, M. J. Budoff, F. Cademartiri, T. Q. Callister, H. J. Chang, K. Chinnaiyan, B. J. M. Chow, R. C. Cury, A. DeLago, G. Feuchtner, M. Hadamitzky, J. A. Leipsic // *Radiology. Cardiothoracic imaging*. – 2022. – Vol. 4. – №. 2. – P. e210225
84. Ishii M. et al. Impact of aspirin on the prognosis in patients with coronary spasm without significant atherosclerotic stenosis / M. Ishii, K. Kaikita, K. Sato, K. Yamanaga, T. Miyazaki, T. Akasaka, N. Tabata, Y. Arima, D. Sueta, K. Sakamoto, E. Yamamoto, K. Tsujita, M. Yamamuro, S. Kojima, H. Soejima, S. Hokimoto, K. Matsui, H. & Ogawa // *International journal of cardiology*. – 2016. – №. 220. – P. 328–332.
85. Jaarsma C. et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis / C. Jaarsma, T. Leiner, S. C. Bekkers, H. J.

Crijns, J. E. Wildberger, E. Nagel, P. J. Nelemans, S. Schalla // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 59. – №. 19. – P. 1719-1728

86. Jansen T. P. J. et al. Assessing Microvascular Dysfunction in Angina With Unobstructed Coronary Arteries: JACC Review Topic of the Week / T. P. J. Jansen, R. E. Konst, S. E. Elias-Smale, S. C. van den Oord, P. Ong, A. M. J. de Vos, T. P. van de Hoef, V. Paradies, P. C. Smits, N. van Royen, P. Damman // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 78. – №. 14. – P. 1471-1479

87. Jansen T. P. J. et al. Efficacy of Diltiazem to Improve Coronary Vasomotor Dysfunction in ANOCA: The EDIT-CMD Randomized Clinical Trial / T. P. J. Jansen, R. E. Konst, A. de Vos, V. Paradies, S. Teerenstra, S. C. H. van den Oord, A. Dimitriu-Leen, A. Maas, P. C. Smits, P. Damman, N. van Royen, S. E. Elias-Smale // Journal of the American College of Cardiology Cardiovasc Imaging. – 2022. – Vol. 15. – №. 8. – P. 1473-1484

88. Jeremias A. et al. Effects of intravenous and intracoronary adenosine 5'-triphosphate as compared with adenosine on coronary flow and pressure dynamics / A. Jeremias, S. D. Filardo, R. J. Whitbourn, R. S. Kernoff, A. C. Yeung, P. J. Fitzgerald, P. G. Yock // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – №. 3. – P. 318-323

89. Jia Q. et al. The effect of nicorandil in patients with cardiac syndrome X: A meta-analysis of randomized controlled trials / Q. Jia, S. Shi, G. Yuan, J. Shi, S. Shi, Y. Wei, Y. Hu // Medicine. – 2020. – Vol. 99. – №. 37. – P. e22167

90. Johnson S.G. et al. Advances in pharmacologic stress agents: focus on regadenoson/ S.G. Johnson, S. Peters //Journal of nuclear medicine technology. – 2010. – T. 38. – №. 3. – P. 163-171

91. Juergens K. U. et al. Using ECG-gated multidetector CT to evaluate global left ventricular myocardial function in patients with coronary artery disease / K.U. Juergens, M. Grude, E.M. Fallenberg, C. Opitz, T. Wichter, W. Heindel, R. Fischbach // American Journal of Roentgenology. – 2002. – Vol. 179. – №. 6. – P. 1545-1550

92. Kanaji Y. et al. Coronary Vasomotor Dysfunction Is Associated With Cardiovascular Events in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease / Y. Kanaji, A. Ahmad, J. D. S. Sara, I. Ozcan, N. Akhiyat, A. Prasad, C. E. Raphael, T.

Kakuta, L. O. Lerman, A. Lerman // Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular Interventions. – 2024. – Vol. 17. – №. 4. – P. 474-487

93. Kaolawanich Y. Safety and clinical impact of adenosine stress perfusion cardiac magnetic resonance in Asian patients with known or suspected coronary artery disease / Y. Kaolawanich, T. Songsangjinda, K. Jirataiporn, K. Jirataiporn, A. Yindeengam, R. Krittayaphong // PLOS ONE. – 2023. – Vol. 18. – № 10. – P. e0292950

94. Kaski J. C. et al. Reappraisal of ischemic heart disease / J. C. Kaski, F. Crea, B. J. Gersh, P. G. Camici // Circulation. – 2018. – Vol. 138. – №. 14. – P. 1463-1480

95. Kattoor A. J. et al. The prognostic value of regadenoson SPECT myocardial perfusion imaging: The largest cohort to date / A. J. Kattoor, A. A. Kolkailah, F. Iskander, M. Iskander, L. Diep, R. Khan, R. Doukky // Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology. – 2021. – Vol. 28. – №. 6. – P. 2799-2807

96. Katz A. M. et al. Diseases of the heart in the works of Hippocrates / A. M. Katz, P. B. Katz // British heart journal. – 1962. – Vol. 24. – №. 3. – P. 257-264

97. Kelshiker M. A. et al. Coronary Flow Outcomes Reviewing Committee. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis / M. A. Kelshiker, H. Seligman, J. P. Howard, H. Rahman, M. Foley, A. N. Nowbar, C. A. Rajkumar, M. J. Shun-Shin, Y. Ahmad, S. Sen, R. Al-Lamee, R. Petraco // European Heart Journal. – 2022. – Vol. 43. – №. 16. – P. 1582-2023

98. Kemp H. G. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms / H. G. Kemp // The American journal of cardiology. – 1973. – Vol. 32. – №. 3. – P. 375-376

99. Khan I. A. et al. Initial historical descriptions of the angina pectoris/ I. A. Khan, N. J. Mehta // The Journal of emergency medicine. – 2002. – Vol. 22. – №. 3. – P. 295-298

100. Khan M. A. et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study / M. A. Khan, M. J. Hashim, H. Mustafa, M. Y. Baniyas, S. K. B. M. Al Suwaidi, R. AlKatheeri, F. M. K. Alblooshi, M. E. A. H.

Almatrooshi, M. E. H. Alzaabi, R. S. Al Darmaki, S. N. A. H. Lootah // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12. – №. 7. – P. e9349.

101. Knuuti J. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste, D. Capodanno, E. Barbato, C. Funck-Brentano, E. Prescott, R.F. Storey, C. Deaton, T. Cuisset, S. Agewall, K. Dickstein, T. Edvardsen, J. Escaned, B.J. Gersh, P. Svtil, M. Gilard, D. Hasdai, R. Hatala, F. Mahfoud, J. Masip, C. Muneretto, M. Valgimigli, S. Achenbach, J. J. Bax // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – №. 3. – P. 407-477

102. Knuuti J. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste, D. Capodanno, E. Barbato, C. Funck-Brentano, E. Prescott, R. F. Storey, C. Deaton, T. Cuisset, S. Agewall, K. Dickstein, T. Edvardsen, J. Escaned, B.J. Gersh, P. Svtil, M. Gilard, D. Hasdai, R. Hatala, F. Mahfoud, J. Masip, C. Muneretto, M. Valgimigli, S. Achenbach, J. J. Bax // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41. – №. 3. – P. 407-477

103. Kong H. et al. Adenosine triphosphate (ATP): a safe and effective vasodilator for stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging / H. Kong, J. An, J. Cao, Z. Tang, J. Tian, J. Yong, X. Song, Y. He // *Clinical Radiology*. – 2023. – Vol. 78. – №. 2. – P. e71-e76

104. Konst R. E. et al. Different cardiovascular risk factors and psychosocial burden in symptomatic women with and without obstructive coronary artery disease / R. E. Konst, S. E. Elias-Smale, A. Lier, C. Bode, A. H. Maas // *European journal of preventive cardiology*. – 2019. – Vol. 26. – №. 6. – P. 657-659

105. Kunadian V. et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group / V. Kunadian, A. Chieffo, P. G. Camici, C. Berry, J. Escaned, A. Maas, E. Prescott, N. Karam, Y. Appelman, C. Fraccaro, G. L. Buchanan, S. Manzo-Silberman, R. Al-Lamee, E. Regar, A. Lansky, J. D.

Abbott, L. Badimon, D. J. Duncker, R. Mehran, D. Capodanno, A. Baumbach // EuroIntervention. – 2021. – Vol. 16. – №. 13. – P. 1049-1069

106. Kunadian V. et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group / V. Kunadian, A. Chieffo, P. G. Camici, C. Berry, J. Escaned, A. H. E. M. Maas, E. Prescott, N. Karam, Y. Appelman, C. Fraccaro, G. Louise Buchanan, S. Manzo-Silberman, R. Al-Lamee, E. Regar, A. Lansky, J. D. Abbott, L. Badimon, D. J. Duncker, R. Mehran, D. Capodanno, ... A. Baumbach // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41. – №. 37. – P. 3504-3520

107. Lampas E. et al. Five-year morbidity and mortality of patients with ischemia with non-obstructive coronary artery disease and myocardial single-photon emission computed tomography perfusion defects / E. Lampas, K. Syrmali, G. Nikitas, E.C. Papadakis, S. P. Patsilnakos // Revista portuguesa de cardiologia: orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology: an official journal of the Portuguese Society of Cardiology. – 2023. – Vol. 42. – №. 6. – P. 519-524

108. Lanza G. A. et al. Cardiac Rehabilitation and Endothelial Function / G. A. Lanza, M. Golino, A. Villano, O. Lanza, P. Lamendola, A. Fusco, M. Leggio // Journal of clinical medicine. – 2020. – Vol. 9. – №. 8. – P. 2487

109. Lanza G. A. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives / Lanza G. A. // Heart. – 2007. – Vol. 93. – №.2. – P. 159-166

110. Lanza G. A. et al. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management / G. A. Lanza, F. Crea // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – №. 21. – P. 2317-23425

111. Layland J. et al. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications / J. Layland, D. Carrick, M. Lee, K. Idroyd, C. Berry // Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular Interventions. – 2014. – Vol. 7. – №. 6. – P. 581-591

112. Lee S. H. et al. Clinical relevance of ischemia with nonobstructive coronary arteries according to coronary microvascular dysfunction / S. H. Lee, D. Shin, J. M. Lee,

T. P. van de Hoef, D. Hong, K. H. Choi // Journal of the American Heart Association. – 2022. – Vol. 11. – №. 9. – P. e025171

113. Leenders G. J. et al. Statins Promote Cardiac Infarct Healing by Modulating Endothelial Barrier Function Revealed by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging / G. J. Leenders, M. B. Smeets, M. van den Boomen, M. Berben, M. Nabben, D. van Strijp, G. J. Strijkers, J. J. Prompers, F. Arslan, K. Nicolay, K. Vandoorne // Arteriosclerosis thrombosis and vascular biology. – 2018. – Vol. 38. – №. 1. – P. 186-194

114. Leipsic J. et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee / J. Leipsic, S. Abbara, S. Achenbach, R. Cury, J. P. Earls, G. J. Mancini, K. Nieman, G. Pontone, G. L. Raff // Journal of Cardiovascular Computed Tomography. – 2014. – Vol. 8. – №. 5. – P. 342-358

115. Li X. M. et al. Subclinical left ventricular deformation and microvascular dysfunction in T2DM patients with and without peripheral neuropathy: assessed by 3.0 T cardiac magnetic resonance imaging / X. M. Li, R. Shi, M. T. Shen, W. F. Yan, L. Jiang, C. Y. Min, X. J. Liu, Y. K. Guo, Z. G. Yang // Cardiovascular diabetology. – 2023. – Vol. 22. – №. 1. – P. 256

116. Li Y. et al. Diagnostic performance of quantitative, semi-quantitative, and visual analysis of dynamic CT myocardial perfusion imaging: a validation study with invasive fractional flow reserve / Y. Li, X. Dai, Z. Lu, C. Shen, J. Zhang // European Radiology. – 2021. – Vol. 31. – №. 1. – P. 525-534

117. Linde J. J. et al. Long-Term Clinical Impact of Coronary CT Angiography in Patients With Recent Acute-Onset Chest Pain: The Randomized Controlled CATCH Trial / J. J. Linde, J. D. Hove, M. Sørgaard, H. Kelbæk, G. B. Jensen, J. T. Kühl, L. Hindsø, L. Køber, W. B. Nielsen, K. F. Kofoed // Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular imaging. – 2015. – Vol. 8. – №. 12. – P. 1404-1413

118. Linde J. J. et al. Prediction of clinical outcome by myocardial CT perfusion in patients with low-risk unstable angina pectoris / J.J. Linde, M. Sørgaard, J. T. Kühl, J. D. Hove, H. Kelbæk, W. B. Nielsen, K. F. Kofoed // The international journal of cardiovascular imaging. – 2017. – Vol. 33. – №. 2. – P. 261-270

119. Liu L. et al. Prognostic value of combined coronary angiography-derived IMR and myocardial perfusion imaging by CZT SPECT in INOCA / L. Liu, N. Dai, G. Yin, W. Zhang, A. Q. Mohammed, S. Xu, X. Lv, T. Shi, C. Feng, A. A. Mohammed, R. M. Mareai, Y. Xu, X. Yu, F. A. Abdu, F. Yu, W. Che // *Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. – 2023. – Vol. 30. – №. 2. – P. 684-701

120. Liu L. et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging with D-SPECT camera in patients with ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA) / L. Liu, F. A. Abdu, G. Yin, B. Xu, A. Q. Mohammed, S. Xu, X. Lv, Y. Luo, L. Zu, C. Yang, Z. Zhang, Y. Zhou, H. Cai, Z. Lv, Y. Xu, W. Che // *Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. – 2021. – Vol. 28. – №. 6. – P. 3025-3037

121. Lubbers M. et al. Comprehensive Cardiac CT With Myocardial Perfusion Imaging Versus Functional Testing in Suspected Coronary Artery Disease: The Multicenter, Randomized CRESCENT-II Trial / M. Lubbers, A. Coenen, M. Kofflard, T. Bruning, B. Kietzelaer, T. Galema, M. Kock, A. Niezen, M. Das, M. van Gent, E.J. van den Bos, L. van Woerkens, P. Musters, S. Kooij, F. Nous, R. Budde, M. Hunink, K. Nieman // *Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular Imaging*. – 2018. – Vol. 11. – №. 11. – P. 1625-1636

122. Maddox T. M. et al. Nonobstructive Coronary Artery Disease and Risk of Myocardial Infarction / T. M. Maddox, M. A. Stanislawski, G. K. Grunwald, S. M. Bradley, P. M. Ho, T. T. Tsai, M. R. Patel, A. Sandhu, J. Valle, D. J. Magid, B. Leon, D. L. Bhatt, S. D. Fihn, J. S. Rumsfeld // *Journal of the American Medical Association*. – 2014. – Vol. 312. – №. 17. – P. 1754-1763

123. Magalhaes T. A. et al. Combined coronary angiography and myocardial perfusion by computed tomography in the identification of flow-limiting stenosis - The CORE320 study: An integrated analysis of CT coronary angiography and myocardial perfusion / T. A. Magalhães, S. Kishi, R. T. George, A. Arbab-Zadeh, A. L. Vavere, C. Cox, M.B. Matheson, J. M. Miller, J. Brinker, M. Di Carli, F. J. Rybicki, C. E. Rochitte,

M. E. Clouse, J. A. Lima // Journal Cardiovascular Computed Tomography. – 2015. – Vol. 9. – №. 5. – P. 438-445

124. Marinescu M. A. et al. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies / M. A. Marinescu A. I. Löffler, M. Ouellette, L. Smith, C. M. Kramer, J. M. Bourque // Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 8. – №. 2. – P. 210-220

125. Maron D. J. et al. ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease / D. J. Maron, J. S. Hochman, H. R. Reynolds, S. Bangalore, S. M. O'Brien, W. E. Boden, B. R. Chaitman, R. Senior, J. López-Sendón, K. P. Alexander, R. D. Lopes, L. J. Shaw, J. S. Berger, J. D. Newman, M. S. Sidhu, S. G. Goodman, W. Ruzyllo, G. Gosselin, A. P. Maggioni, H. D. White... // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 382. – №. 15. – P. 1395-1407.

126. Marwick T. H. Ischemia and outcome with normal coronary arteries / T. H. Marwick // European heart journal. – 2005. – №. 26. – P. 2077-2078

127. Marzilli M. et al. Myocardial ischemia: From disease to syndrome / M. Marzilli, F. Crea, D. Morrone, R. O. Bonow, D. L. Brown, P. G. Camici, W. M. Chilian, A. DeMaria, G. Guarini, A. Huqi, C. N. B. Merz, C. Pepine, M. C. Scali, W. S. Weintraub, W. E. Boden // International journal of cardiology. – 2020. – №. 314. – P. 32-35

128. Matta A. et al. Coronary Artery Spasm: New Insights / A. Matta, F. Bouisset, T. Lhermusier, F. Campelo-Parada, M. Elbaz, D. Carrié, J. Roncalli // Journal of interventional cardiology. – 2020. – P. 589-4586

129. McChord J. et al. Use of pharmacology in the diagnosis and management of vasomotor and microcirculation disorders / J. McChord, P. Ong // Heart. – 2023. – Vol. 109. – №. 8. – P. 643-649

130. McConkey H. Z. R. et al. Coronary Microcirculation in Aortic Stenosis / H. Z. R. McConkey, M. Marber, A. Chiribiri, P. Pibarot, S. R. Redwood, B. D. Prendergast // Circulation Cardiovascular Interventions. – 2019. – Vol. 12. – №. 8. – P. e007547

131. Mehra V. C. et al. A stepwise approach to the visual interpretation of CT-based myocardial perfusion / V. C. Mehra, C. Valdiviezo, A. Arbab-Zadeh, B. S. Ko, S.

K. Seneviratne, R. Cerci, J. A. Lima, R. T. George // Journal of cardiovascular computed tomography. – 2011. – Vol. 5. – №. 6. – P. 357-369

132. Mehta P. K. et al. Ischemia and no obstructive coronary arteries (INOCA): A narrative review / P. K. Mehta, J. Huang, R. D. Levit, W. Malas, N. Waheed, C. N. Bairey Merz // Atherosclerosis. – 2022. – №. 363. – P. 8-21

133. Mejía-Rentería H. et al. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests / H. Mejía-Rentería, N. van der Hoeven, T. P. van de Hoef, J. Heemelaar, N. Ryan, A. Lerman, N. van Royen, J. Escaned // The international journal of cardiovascular imaging. – 2017. – Vol. 33. – №. 7. – P. 1041-1059

134. Melikian N. et al. The pathophysiology and clinical course of the normal coronary angina syndrome (cardiac syndrome X) / N. Melikian, B. De Bruyne, W. F. Fearon, P. A. MacCarthy // Progress in Cardiovascular diseases. – 2008. – Vol. 50. – №. 4. – P. 294-310.

135. Members, T. F. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / T. F. Members, G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, F. Andreotti, C. Arden, A. Budaj, R. Bugiardini, F. Crea, T. Cuisset, C. Di Mario, J. R. Ferreira, B. J. Gersh, A. K. Gitt, J. S. Hulot, N. Marx, L. H. Opie, M. Pfisterer, E. Prescott, F. Ruschitzka, ... J. L. Zamorano // European heart journal. – 2013. – Vol. 34. – №. 38. – P. 2949-3003

136. Mileva N. et al. Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vasospasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis / N. Mileva, S. Nagumo, T. Mizukami, J. Sonck, C. Berry, E. Gallinoro, G. Monizzi, A. Candreva, D. Munhoz, D. Vassilev, M. Penicka, E. Barbato, B. De Bruyne, C. Collet // Journal of the American Heart Association. – 2022. – Vol. 11. – №. 7. – P. e023207

137. Miyagawa M. et al. Thallium-201 myocardial tomography with intravenous infusion of adenosine triphosphate in diagnosis of coronary artery disease / M. Miyagawa, S. Kumano, M. Sekiya, K. Watanabe, H. Akutzu, T. Imachi, S. Tanada, K. Hamamoto //

Journal of the American College of Cardiology. – 1995. – Vol. 26. – №. 5. – P. 1196-1201

138. Mizukami T. et al. Duration of hyperemia with intracoronary administration of papaverine / T. Mizukami, J. Sonck, E. Gallinoro, M. Kodeboina, A. Canvedra, S. Nagumo // Journal of the American Heart Association. – 2021. – Vol. 10. – №. 3. – P. e018562

139. Mone P. et al. Stress Hyperglycemia Drives the Risk of Hospitalization for Chest Pain in Patients With Ischemia and Nonobstructive Coronary Arteries (INOCA)/ Mone, P., Lombardi, A., Salemme, L., Cioppa, A., Popusoi, G., Varzideh, F., Pansini, A., Jankauskas, S. S., Forzano, I., Avvisato, R., Wang, X., Tesorio, T., & Santulli, G. // Diabetes care. – 2023. – Vol. 46. – №. 2. – P. 450-454

140. Mostaza J. M. et al. Cholesterol reduction improves myocardial perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease and average cholesterol levels / J. M. Mostaza, M. V. Gomez, F. Gallardo F, M. L. Salazar, R/ Martin-Jadraque, L. Plaza-celemin, I. Gonzales-Maqueda, L. Martin-Jadraque // Journal of the American College of Cardiology. – 2000. – Vol. 35. – №. 1. – P. 76-82

141. Mueller R. L. et al. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions / R. L. Mueller, T. A. Sanborn // American Heart Journal. – 1995. – Vol. 129. – №.1. – P. 146-172

142. Murthy V. L. et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes / V. L. Murthy, M. Naya, V. R. Taqueti, C. R. Foster, M. Gaber, J. Hainer, S. Dorbala, R. Blankstein, O. Rimoldi, P. G. Camici, M. F. Di Carli // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – №. 24. – P. 2518-2527

143. Mygind N. D. et al. Coronary Microvascular Function and Cardiovascular Risk Factors in Women With Angina Pectoris and No Obstructive Coronary Artery Disease: The iPOWER Study / N. D. Mygind, M. M. Michelsen, A. Pena, D. Frestad, N. Dose, A. Aziz, R. Faber, N. Høst, I. Gustafsson, P. R. Hansen, H. S. Hansen, C. N. Bairey Merz, J. Kastrup, E. Prescott // The iPOWER Study. Journal of the American Heart Association. – 2016. – Vol. 5. – №. 3. – P. e003064.

144. Newby D. E. et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. / D. E. Newby, P. D. Adamson, C. Berry, N. A. Boon, M. R. Dweck, M. Flather, J. Forbes, A. Hunter, S. Lewis, S. MacLean, N. L. Mills, J. Norrie, G. Roditi, A. S. V. Shah, A. D. Timmis, E. J. R. van Beek, M. C. Williams // *The New England journal of medicine*. – 2018. – Vol. 379. – №. 10. – P. 924-933

145. Nous F. M. A. et al. Dynamic Myocardial Perfusion CT for the Detection of Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease / F. M. A. Nous, T. Geisler, M. B. P. Kruk, H. Alkadhi, K. Kitagawa, R. Vliegenthart, M. M. Hell, J. Hausleiter, P. K. Nguyen, R. P. J. Budde, K. Nikolaou, C. Kepka, R. Manka, H. Sakuma, S. B. Malik, A. Coenen, F. Zijlstra, E. Klotz, P. van der Harst, C. Artzner, A. Dedic, F. Pugliese, F. Bamberg, K. Nieman // *Journal of the American College of Cardioogy. Cardiovascular Imaging*. – 2022. – Vol. 15. – №. 1. – P. 75-87

146. Odanović N. et al. Long-term outcomes of ischaemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA): a systematic review and meta-analysis / N. Odanović, A. N. Schwann, Z. Zhang, S. S. Kapadia, S. J. Kunnirickal, H. Parise, D. Tirziu, I. Ilic, A.J. Lansky, C. G. Pietras, S. M. Shah // *Open Heart*. – 2024. – Vol. 11. – №. 2. – P. e002852

147. Oettrich J. M. et al. Clinical relevance of cyclic GMP modulators: A translational success story of network pharmacology / J. M. Oettrich, V. T. Dao, J. P. Frijhoff, P. Kleikers, A. I. Casas, A. J. Hobbs, H. H. Schmidt // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2016. – Vol. – 99. – №. 4. – P. 360-362

148. Olszewski T. M. Consultant physician and cardiologist / T. M. Olszewski // *James Journal of medical biography*. – 2018. – Vol. 26. – №. 2. – P. 132-136

149. Ong P. et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina / P. Ong, P. G. Camici, J. F. Beltrame, F. Crea, H. Shimokawa, U. Sechtem, J. C. Kaski, C. N. Bairey Merz // *International journal of cardiology*. – 2018. – №. 250. – P. 16-20

150. Otaki Y. et al. 5-Year Prognostic Value of Quantitative Versus Visual MPI in Subtle Perfusion Defects: Results From REFINE SPECT / Y. Otaki, J. Betancur, T. Sharir, L. H. Hu, H. Gransar, J. X. Liang, P. N. Azadani, A. J. Einstein, M. B. Fish, T. D.

Ruddy, P. A. Kaufmann, A. J. Sinusas, E. J. Miller, T. M. Bateman, S. Dorbala, M. Di Carli, B. K. Tamarappoo, G. Germano, D. Dey, D. S. Berman, ... P. J. Slomka // Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular imaging. – 2020. – Vol. 13. – №. 3. – P. 774-785

151. Patel M. R. et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography / M. R. Patel, E. D. Peterson, D. Dai, J. M. Brennan, R. F. Redberg, H. V. Anderson, R. G. Brindis, P. S. Douglas // The New England journal of medicine. – 2010. – Vol. 362. – №. 10. – P. 886-895

152. Pepine C. J. ANOCA/INOCA/MINOCA: Open artery ischemia / C. J. Pepine // American heart journal plus. – 2023. – №. 26. – P. 100260

153. Pepine C. J. 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 / C. J. Pepine, R. D. Anderson, B. L. Sharaf, S. E. Reis, K. M. Smith, E. M. Handberg, B. D. Johnson, G. Sopko, C. N. Bairey Merz // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 55. – №. 25. – P. 2825-2832

154. Pontone G. et al. Stress Computed Tomography Perfusion Versus Fractional Flow Reserve CT Derived in Suspected Coronary Artery Disease: The PERFECTION Study / G. Pontone, A. Baggiano, D. Andreini, A. I. Guaricci, M. Guglielmo, G. Muscogiuri, L. Fusini, F. Fazzari, S. Mushtaq, E. Conte, G. Calligaris, S. De Martini, C. Ferrari, S. Galli, L. Grancini, P. Ravagnani, G. Teruzzi, D. Trabattoni, F. Fabbicocchi, A. Lualdi, P. Montorsi, M. G. Rabbat, A. L. Bartorelli, M. Pepi // Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular Imaging. – 2019. – Vol. 12. – №. 8Pt1. – P. 1487-1497

155. Punzo B. et al. Narrative review of cardiac computed tomography perfusion: insights into static rest perfusion / B. Punzo, C. Cavaliere, E. Maffei, E. Bossone, L. Saba, F. Cademartiri // Cardiovascular diagnosis and therapy. – 2020. – Vol. 10. – №. 6. – P. 1946-1953

156. Radico F. et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-

analysis / F. Radico, M. Zimarino, F. Fulgenzi, F. Ricci, M. Di Nicola, L. Jespersen, S. M. Chang, K. H. Humphries, M. Marzilli, R. De Caterina // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – №. 23. – P. 2135-2146

157. Rahman H. et al. High-Resolution Cardiac Magnetic Resonance Imaging Techniques for the Identification of Coronary Microvascular Dysfunction / H. Rahman, C. M. Scannell, O. M. Demir, M. Ryan, H. McConkey, H. Ellis, P. G. Masci, D. Perera, & A. Chiribiri // *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging*. – 2021. – Vol. 14. – №. 5. – P. 978-986

158. Rajiah P. et al. Myocardial ischemia testing with computed tomography: emerging strategies / P. Rajiah, C. D. Maroules // *Cardiovascular diagnosis and therapy*. – 2017. – Vol. 7. – №. 5. – P. 475-488

159. Ramsey B. C. et al. Myocardial Assessment with Cardiac CT: Ischemic Heart Disease and Beyond / B. C. Ramsey, E. Fentanes, A. D. Choi, K. R. Branch, D. M. Thomas // *Current cardiovascular imaging report*. – 2018. – Vol. 11. – №. 7. – P. 16

160. Recio-Mayoral A. et al. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease / A. Recio-Mayoral, O. E. Rimoldi, P. G. Camici, J. C. Kaski // *Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular Imaging*. – 2013. – Vol. 6. – №. 6. – P. 660-667

161. Reynolds H. R. et al. ISCHEMIA Research Group. Ischemia With Nonobstructive Coronary Arteries: Insights From the ISCHEMIA Trial / H. R. Reynolds, A. Diaz, D. D. Cyr, L. J. Shaw, G. B. J. Mancini, J. Leipsic, M. J. Budoff, J. K. Min, C. J. Hague, D. S. Berman, B. R. Chaitman, M. H. Picard, S. W. Hayes, M. Scherrer-Crosbie, R. Y. Kwong, R. D. Lopes, R. Senior, S. K. Dwivedi, T. D. Miller, B. J. W. Chow, R. de Silva, G. W. Stone, W. E. Boden, S. Bangalore, S. M. O'Brien, J. S. Hochman, D. J. Maron // *Journal of the American College of Cardiology Cardiovasc Imaging*. – 2023. – Vol. 16. – №. 1. – P. 63-74

162. Rief M. et al. Coronary Artery Disease: Analysis of Diagnostic Performance of CT Perfusion and MR Perfusion Imaging in Comparison with Quantitative Coronary Angiography and SPECT-Multicenter Prospective Trial / M. Rief, M. Y. Chen, A. L. Vavere, B. Kendziora, J. M. Miller, W. P. Bandettini, C. Cox, R. T.

George, J. Lima, M. Di Carli, M. Plotkin, E. Zimmermann, M. Laule, P. Schlattmann, A. E. Arai, M. Dewey // *Radiology*. – 2018. – Vol. 286. – №. 2. – P. 461-470

163. Ruiz-Muñoz A. et al. Diagnostic value of quantitative parameters for myocardial perfusion assessment in patients with suspected coronary artery disease by single- and dual-energy computed tomography myocardial perfusion imaging / A. Ruiz-Muñoz, F. Valente, L. Dux-Santoy, A. Guala, G. Teixidó-Turà, L. Galián-Gay, L. Gutiérrez, R. Fernández-Galera, G. Casas, T. González-Alujas, I. Ferreira-González, A. Evangelista, J. Rodríguez-Palomares // *International journal of cardiology. Heart Vasculture*. – 2021. – №. 32. – P. 100721

164. Salerno M. Noninvasive assessment of myocardial perfusion / M. Salerno, G. A. Beller // *Circulation. Cardiovascular Imaging*. – 2009. – Vol. 2. – №. 5. – P. 412-424

165. Samsel M. et al. Adenozyna, jej analogi i koniugaty [Adenosine, its analogues and conjugates] / M. Samsel, K. Dzierzbicka, P. Trzonkowski // *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*. – 2013. – №. 67. – P. 1189-1203

166. Samuels B. A. et al. Microvascular Network (MVN). Comprehensive Management of ANOCA, Part 1-Definition, Patient Population, and Diagnosis / B. A. Samuels, S. M. Shah, R. J. Widmer, Y. Kobayashi, S. E. S. Miner, V. R. Taqueti, A. Jeremias, A. Albadri, J. A. Blair, K. E. Kearney, J. Wei, K. Park, A. Barseghian El-Farra, N. Holoshitz, K.B. Janaszek, M. Kesarwani, A. Lerman, M. Prasad, O. Quesada, H. R. Reynolds, M. P. Savage, N. R. Smilowitz, N. R. Sutton, J. M. Sweeny, O. Toleva, T. D. Henry, J. W. Moses, W. F. Fearon, J. A. Tremmel // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2023. – Vol. 82. – №. 12. – P. 1245-1263

167. Sara J. D. et al. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease / J. D. Sara, R. J. Widmer, Y. Matsuzawa, R. J. Lennon, L. O. Lerman, A. Lerman // *Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular Interventions*. – 2015. – №8. – P. 1445-1453

168. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – №. 9985. – P. 2383-2391
169. Sechtem U. et al. Coronary microvascular dysfunction in stable ischaemic heart disease (non-obstructive coronary artery disease and obstructive coronary artery disease) / U. Sechtem, D. Brown, S. Godo, G. A. Lanza, H. Shimokawa, N. Sidik // *Cardiovascular Research*. – 2020. – Vol. 116. – №. 4. – P. 771-786
170. Seitun S. et al. CT Myocardial Perfusion Imaging: A New Frontier in Cardiac Imaging / S. Seitun, C. De Lorenzi, F. Cademartiri, A. Buscaglia, N. Travaglio, M. Balbi, G. P. Bezante // *Biomed research international*. – 2018. – №. 14. – P. 7295460
171. Selthofer-Relatic K. et al. Coronary Microcirculatory Dysfunction in Human Cardiomyopathies: A Pathologic and Pathophysiologic Review / K. Selthofer-Relatic, M. Mihalj, A. Kibel, A. Stupin, M. Stupin, I. Jukic, A. Koller, I. Drenjancevic // *Cardiology in review*. – 2017. – Vol. 25. – №. 4. – P. 165-178
172. Serruys P. W. et al. Coronary Computed Tomographic Angiography for Complete Assessment of Coronary Artery Disease / P. W. Serruys, H. Hara, S. Garg, H. Kawashima, B. L. Nørgaard, M. R. Dweck, J. J. Bax, J. Knuuti, K. Nieman, J. A. Leipsic, S. Mushtaq, D. Andreini, Y. Onuma // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 78. – №. 7. – P. 713-736
173. Shaw J. et al. Coronary endothelial dysfunction in non-obstructive coronary artery disease: Risk, pathogenesis, diagnosis and therapy / J. Shaw, T. Anderson // *Vascular Medicine*. – 2016. – Vol. 21. – №. 2. – P. 146-155
174. Shimokawa H. et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group / H. Shimokawa, A. Suda, J. Takahashi, C. Berry, P. G. Camici, F. Crea, J. Escaned, T. Ford, E. Yii, J. C. Kaski, T. Kiyooka, P. K. Mehta, P. Ong, Y. Ozaki, C. Pepine, O. Rimoldi, B. Safdar, U. Sechtem, K. Tsujita, S. Yasuda, J. F. Beltrame, C. N. B. Merz // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – №. 44. – P. 4592-4600

175. Sicari R. et al. Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries / R. Sicari, F. Rigo, L. Cortigiani, S. Gherardi, M. Galderisi, E. Picano // *The American journal of cardiology*. – 2009. – Vol. 103. – №. 5. – P. 626-631

176. Sidik N. P. et al. Rationale and design of the British Heart Foundation (BHF) Coronary Microvascular Function and CT Coronary Angiogram (CorCTCA) study / N. P. Sidik, M. McEntegart, G. Roditi, T. J. Ford, M. McDermott, A. Morrow, J. Byrne, J. Adams, A. Hargreaves, K. G. Oldroyd, D. Stobo, O. Wu, C.M. Messow, A. McConnachie, C. Berry // *American heart journal*. – 2020. – №. 221. – P. 48-59

177. Soh R. Y. et al. Ischaemia with no obstructive coronary arteries: a review with focus on the Asian population / R. Y. Soh, T. T. Low, C. H. Sia, W. K. Kong, T. C. Yeo, P. H. Loh, K. K. Poh // *Singapore medical journal*. – 2024. – Vol. 65. – №. 7. – P. 380-388

178. Soleymani M. et al. Updates on Pharmacologic Management of Microvascular Angina / M. Soleymani, F. Masoudkabir, M. Shabani, A. Vasheghani-Farahani, A. H. Behnoush, A. Khalaji // *Cardiovascular therapeutics*. – 2022. – P. 6080258

179. Sorbets E. et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry / E. Sorbets, K. M. Fox, Y. Elbez, N. Danchin, P. Dorian, R. Ferrari, I. Ford, N. Greenlaw, P. R. Kalra, Z. Parma, S. Shalnova, J.C. Tardif, M. Tendera, J. L. Zamorano, E. Vidal-Petiot, P.G. Steg // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – №. 3. – P. 347-356

180. Sørgaard M. H. et al. Diagnostic accuracy of static CT perfusion for the detection of myocardial ischemia. A systematic review and meta-analysis / M. H. Sørgaard, K. F. Kofoed, J. J. Linde, R. T. George, C. E. Rochitte, G. Feuchtner, J. A. Lima, J. Abdulla // *Journal of cardiovascular computed tomography*. – 2016. – Vol. 10. – №. 6. – P. 450-457

181. Sørgaard M. H. et al. Value of Myocardial Perfusion Assessment With Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Recent Acute-Onset Chest Pain / M. H. Sørgaard, J. J. Linde, J. T. Kühl, H. Kelbæk, J. D. Hove, G. G. Fornitz,

T. B. S. Jørgensen, M. Heitmann, C. Kragelund, T. F. Hansen, J. Abdulla, T. Engstrøm, J. S. Jensen, Y. T. Wiegandt, D. E. Høfsten, L. V. Køber, K. F. Kofoed // Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular Imaging. – 2018. – Vol. 11. – №. 11. – P. 1611-1621

182. Spertus J. A. et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease / J. A. Spertus, J. A. Winder, T. A. Dewhurst, R. A. Deyo, J. Prodzinski, M. McDonell, S. D. Fihn // Journal of the American College of Cardiology. – 1995. – Vol. 25. – №. 2. – P. 333-341

183. Sun B. J. et al. Effect of rosuvastatin on coronary flow reserve in patients with systemic hypertension / B. J. Sun, E. Hwang, J. Y. Jang // The American journal of cardiology. – 2014. – Vol. 114. – №. 8. – P. 1234–1237

184. Tagliamonte E. et al. Effects of ranolazine on noninvasive coronary flow reserve in patients with myocardial ischemia but without obstructive coronary artery disease / E. Tagliamonte, F. Rigo, T. Cirillo, C. Astarita, G. Quaranta, U. Marinelli, A. Caruso, C. Romano, N. Capuano // Echocardiography. – 2015. – Vol. 32. – №. 3. – P. 516-521

185. Takafuji M. et al. Myocardial Coverage and Radiation Dose in Dynamic Myocardial Perfusion Imaging Using Third-Generation Dual-Source CT / M. Takafuji, K. Kitagawa, M. Ishida, Y. Goto, S. Nakamura, N. Nagasawa, H. Sakuma // Korean journal of radiology. – 2020. – Vol. 21. – №. 1. – P. 58-67

186. Takx R. A. et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis / R. A. Takx, B. A. Blomberg, H. El Aidi, J. Habets, P. A. de Jong, E. Nagel, U. Hoffmann, T. Leiner // Circulation. Cardiovasc Imaging. – 2015. – Vol. 8. – №. 1. – P. e002666

187. Taqueti V. R. et al. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options / V. R. Taqueti, M. F. Di Carli // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 72. – №. 21. – P. 2625-2641.

188. Taqueti V. R. et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction / V. R. Taqueti, S. D. Solomon, A. M. Shah, A. S. Desai, J. D. Groarke, M. T. Osborne, J. Hainer, C. F. Bibbo, S. Dorbala, R. Blankstein, M. F. Di Carli // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – №. 10. – P. 840-849

189. Tudurachi A. et al. Beyond the Obstructive Paradigm: Unveiling the Complex Landscape of Nonobstructive Coronary Artery Disease / A. Tudurachi, L. Anghel, B. S. Tudurachi, A. Zăvoi, A. Ceasovschih, R. A. Sascău, C. Stătescu // *Journal Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13. – №. 16. – P. 4613

190. Turgeon R. D. et al. Pharmacologic Treatment of Patients With Myocardial Ischemia With No Obstructive Coronary Artery Disease / R. D. Turgeon, G. J. Pearson, M. M. Graham // *The American journal of cardiology*. – 2018. – Vol. 121. – №. 7. – P. 888-895

191. Van der Meer R. E. et al. The Role of Mental Stress in Ischaemia with No Obstructive Coronary Artery Disease and Coronary Vasomotor Disorders / R. E. Van der Meer, A. H. Maas // *European Cardiology*. – 2021. – №. 16. – P. e37

192. Vavere A. et al. Diagnostic performance of combined noninvasive coronary angiography and myocardial perfusion imaging using 320 row detector computed tomography: design and implementation of the CORE320 multicenter, multinational diagnostic study / A. L. Vavere, G. G. Simon, R. T. George, C. E. Rochitte, A. E. Arai, J. M. Miller, M. Di Carli, A. Arbab-Zadeh, M. Dewey, H. Niinuma, R. Laham, F. J. Rybicki, J. D. Schuijf, N. Paul, J. Hoe, S. Kuriyashi, H. Sakuma, C. Nomura, T. S. Yaw, K. F. Kofoed, J. A. Lima // *Journal of cardiovascular computed tomography*. – 2011. – Vol. 5. – №. 6. – P. 370-381

193. Vrints C. et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes / C. Vrints, F. Andreotti, K.C. Koskinas, X. Rossello, M. Adamo, J. Ainslie, A. P. Banning, A. Budaj, R. R. Buechel, G. A. Chiariello, A. Chieffo, R. M. Christodorescu, C. Deaton, T. Doenst, H. W. Jones, V. Kunadian, J. Mehilli, M. Milojevic, J. J. Piek, F. Pugliese, ... // *European heart journal*. – 2024. – Vol. 45. – №. 36. – P. 3415-3537

194. Wielepp P. et al. Beneficial effects of atorvastatin on myocardial regions with initially low vasodilatory capacity at various stages of coronary artery disease/ P. Wielepp, D. Baller, U. Gleichmann // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. – 2005. – Vol. 32. – №. 12. – P. 1371-1377

195. Williams M. C. et al. Computed tomography myocardial perfusion vs ¹⁵O-water positron emission tomography and fractional flow reserve / M. C. Williams, S. Mirsadraee, M. R. Dweck, N. W. Weir, A. Fletcher, C. Lucatelli, T. MacGillivray, S. K. Golay, N. L. Cruden, P. A. Henriksen, N. Uren, G. McKillop, J. A. Lima, J. H. Reid, E. J. van Beek, D. Patel, D. E. Newby // *European Radiology*. – 2017. – Vol. 27. – №. 3. – P. 1114-1124

196. Williams R. P. et al. Doppler Versus Thermodilution-Derived Coronary Microvascular Resistance to Predict Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Acute Myocardial Infarction or Stable Angina Pectoris / R. P. Williams, G. A. de Waard, K. De Silva, M. Lumley, K. Asrress, S. Arri, H. Ellis, A. Mir, B. Clapp, A. Chiribiri, S. Plein, P. F. Teunissen, M. R. Hollander, M. Marber, S. Redwood, N. van Royen, D. Perera // *The American journal of cardiology*. – 2018. – Vol. 121. – №. 1. – P. 1-8

197. Xu Y. et al. Prevalence and disease features of myocardial ischemia with non-obstructive coronary arteries: Insights from a dynamic CT myocardial perfusion imaging study / Y. Xu, L. Yu, C. Shen, Z. Lu, X. Zhu, J. Zhang // *International journal of cardiology*. – 2021. – Vol. 1. – №. 334. – P. 142-147

198. Yang D. H. et al. Diagnostic performance of on-site CT-derived fractional flow reserve versus CT perfusion / D. H. Yang, Y. H. Kim, J. H. Roh, J. W. Kang, J. M. Ahn, J. Kweon, J. B. Lee, S. H. Choi, E. S. Shin, D. W. Park, S. J. Kang, S. W. Lee, C. W. Lee, S. W. Park, S. J. Park, T. H. Lim // *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. – 2017. – Vol. 18. – №. 4. – P. 432-440

199. Yang D. H. et al. Stress Myocardial Perfusion CT in Patients Suspected of Having Coronary Artery Disease: Visual and Quantitative Analysis-Validation by Using Fractional Flow Reserve / D. H. Yang, Y. H. Kim, J. H. Roh, J. W. Kang, D. Han, J. Jung,

N. Kim, J. B. Lee, J. M. Ahn, J. Y. Lee, D. W. Park, S. J. Kang, S. W. Lee, C. W. Lee, S. W. Park, S. J. Park, T. H. Lim // Radiology. – 2015. – Vol. 276. – №. 3. – P. 715-723

200. Zampella E. et al. Prediction of outcome by ^{82}Rb PET/CT in patients with ischemia and nonobstructive coronary arteries / E. Zampella, T. Mannarino, A. D'Antonio, R. Assante, V. Gaudieri, P. Buongiorno, M. Panico, V. Cantoni, R. Green, C. Nappi, P. Arumugam, M. Petretta, A. Cuocolo, W. Acampa // Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology. – 2023. – Vol. 30. – №. 3. – P. 1110-1117

201. Zhang C. et al. Efficacy of Enhanced External Counterpulsation in Patients With Chronic Refractory Angina on Canadian Cardiovascular Society Angina Class: An Updated Meta-Analysis / C. Zhang, X. Liu, X. Wang, Q. Wang, Y. Zhang, Z. Ge // Medicine. – 2015. – Vol. 94. – №. 47. – P. e2002

202. Zhang, W. et al. Triglyceride-glucose index is associated with myocardial ischemia and poor prognosis in patients with ischemia and no obstructive coronary artery disease / W. Zhang, L. Liu, G. Yin, A. Q. Mohammed, L. Xiang, X. Lv, T. Shi, J. Galip, C. Wang, A. A. Mohammed, R. M. Mareai, F. Yu, F. A. Abdu, W. Che // Cardiovascular diabetology. – 2024. – Vol. 23. – №. 1. – P. 187