

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

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Балахонова Анастасия Андреевна

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА ТАКТИКУ
ЛЕЧЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ
И МИОКАРДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ
ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ В КАЧЕСТВЕ СТРЕСС-ТЕСТА У
БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И С ПОДОЗРЕНИЕМ НА
НЕСТАБИЛЬНУЮ СТЕНОКАРДИЮ**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

3.1.20 – кардиология

3.1.25 – лучевая диагностика

Научные руководители:

Кандидат медицинских наук

Сухина Татьяна Сергеевна;

Доктор медицинских наук

Веселова Татьяна Николаевна

Москва 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Введение в обзор литературы	13
1.2 Тактика обследования пациентов с ишемической болезнью сердца	14
1.2.1 Принципы обследования пациентов с подозрением на острый коронарный синдром без подъема сегмента ST с низким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов	14
1.2.2 Принципы обследования пациентов с подозрением на стабильную ишемическую болезнь сердца	16
1.2.3 Принципы обследования пациентов с известной ишемической болезнью сердца	19
1.3 Методы диагностики ишемической болезни сердца	21
1.3.1 Неинвазивные функциональные тесты	21
1.3.2 Инвазивное функциональное обследование – фракционный резерв кровотока	28
1.3.3 Компьютерная томографическая ангиография коронарных артерий	32
1.3.4 Компьютерная томография сердца со стресс-тестом	40
1.3.5 Фракционный резерв кровотока, рассчитанный на основании данных компьютерной томографической ангиографии	44
1.4 Заключение обзора литературы	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
2.1 Критерии включения в исследование	51
2.2 Критерии невключения в исследование	51
2.3 Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов	53
2.4 Дизайн исследования	59
2.5 Методы исследования	62

2.5.1 Компьютерная томографическая ангиография коронарных артерий с оценкой перфузии миокарда	62
2.5.2 Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой	68
2.5.3 Коронароангиография с измерением фракционного резерва кровотока	69
2.5.4 Построение модели фракционного резерва кровотока на основании данных компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий	70
2.6 Статический анализ	71
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	74
3.1 Анализ результатов компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий	74
3.2 Оценка диагностической точности компьютерной томографии сердца в сочетании со стресс-тестом с чреспищеводной электрокардиостимуляцией по отношению к инвазивно измеренному фракционному резерву кровотока в качестве «золотого стандарта» у пациентов с подозрением на стенокардию	78
3.3 Сравнительный анализ результатов компьютерной томографии сердца со стресс-тестом с чреспищеводной электрокардиостимуляцией и данных стресс-эхокардиографии с велоэргометрией	86
3.4 Сравнительный анализ показателей фракционного резерва кровотока, рассчитанного по данным компьютерной томографии (ФРК _{КТ}), и определенного при коронароангиографии (ФРК _{ИНВ})	92
3.5 Влияние результатов компьютерной томографии сердца на обследование и лечение пациентов с подозрением на стенокардию	95
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	99
Клинический случай 1	99
Клинический случай 2	106
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	112
4.1 Результаты компьютерной томографической ангиографии коронарных	

артерий у пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией и с подозрением на нестабильную стенокардию	112
4.2 Диагностическая точность компьютерной томографии сердца со стресс-тестом по отношению к инвазивно измеренному фракционному резерву кровотока у пациентов с подозрением на стенокардию и стенозом коронарной артерии средней степени выраженности (50-85%)	116
4.3 Сравнение результатов компьютерной томографии сердца со стресс-тестом и стресс-эхокардиографии в выявлении преходящей ишемии миокарда у пациентов с подозрением на стенокардию и стенозом коронарной артерии средней степени выраженности (50-85%)	120
4.4 Сравнение показателей фракционного резерва кровотока, рассчитанного по данным компьютерной томографии, и измеренного при проведении коронароангиографии	122
4.5 Влияние результатов компьютерной томографии сердца на обследование и лечение пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией и с подозрением на нестабильную стенокардию	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
ВЫВОДЫ	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующую позицию в структуре причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. В Российской Федерации (РФ) ежегодная смертность от сердечно-сосудистых причин составляет 47%, из них на долю ИБС приходится 27% [1], поэтому особое внимание уделяется своевременной диагностике данного заболевания и предотвращению его осложнений. Современная медикаментозная терапия, проводимая в полном объеме в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [1], существенно улучшает выживаемость пациентов с хронической ИБС на фоне консервативного лечения. Реваскуляризация миокарда может принести пользу не только для улучшения качества жизни, но и для предотвращения нежелательных кардиальных событий только в отдельных группах пациентов с хронической ИБС и прогностически неблагоприятным обструктивным поражением коронарных артерий (КА) [2]. По данным ряда наблюдательных исследований, около 25% и более коронароангиографий (КАГ) не приводят к проведению инвазивного лечения [3]. Совершенствование современных неинвазивных методов диагностики ИБС и внедрение их в широкую клиническую практику в РФ является важной задачей улучшения системы здравоохранения.

Компьютерная томография (КТ) КА позволяет неинвазивно с высокой точностью определить локализацию и степень поражения коронарного русла и в ряде случаев избежать проведения инвазивной КАГ. КТ-ангиография (КТА) способна исключить обструктивный коронарный атеросклероз с более высокой прогностической ценностью отрицательного результата (ПЦОР), чем функциональные нагрузочные тесты. Согласно современным клиническим рекомендациям [4], при обнаружении стенозов КА в диапазоне от 40 до 90% для определения их гемодинамической значимости, как правило, нужна функциональная оценка. С этой целью могут использоваться стресс-тесты с

визуализирующей методикой, такие как эхокардиография (ЭхоКГ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или показатели коронарной физиологии – фракционный резерв кровотока (ФРК), моментальный резерв кровотока (МРК), измеренные во время КАГ [5]. В ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) было продемонстрировано, что значение инвазивно измеренного ФРК ($\text{ФРК}_{\text{ИНВ}} \leq 0,80$) является хорошим критерием для определения показаний к реваскуляризации стеноза средней степени выраженности магистральной КА в дополнении к оптимальной медикаментозной терапии [1, 6, 7].

«В последнее десятилетие достижения в области математического моделирования расширили возможности стандартной КТА. Постобработка КТ-изображений КА позволяет моделировать гемодинамические параметры коронарного русла с последующим расчетом ФРК на основании данных КТА ($\text{ФРК}_{\text{КТ}}$)» [8, 9]. Метод оценки функциональной значимости стеноза КА включен в клинические рекомендации Американской ассоциации кардиологов с 2021, а в 2024 году и в клинические рекомендации по ведению пациентов с хронической ИБС Европейского общества кардиологов (ЕОК) [2, 10]. Определение $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ позволяет избежать КАГ в случаях выявления гемодинамически незначимого стеноза, не требует дополнительной лучевой нагрузки, проведения стресс-теста [2]. Метод HeartFlow FFR-CT (Computed tomography-derived fractional flow reserve) обладает доказанной диагностической точностью по отношению к $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$. «Необходимость передачи данных для расчета $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ из центра, где проводилось исследование, в компанию HeartFlow, а затем обратно лечащему врачу, связанные с этим дополнительные затраты средств и времени, а также высокая стоимость самой методики ограничивают её применение в повседневной клинической практике» [9]. Разработка доступной в РФ математической модели коронарного кровотока для расчета $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ представляет определенный научно-практический интерес.

Другим возможным вариантом неинвазивной структурной и функциональной оценки во время одного исследования является стресс-КТ сердца. За рубежом для

проведения КТ сердца с нагрузочными пробами используют вазодилататоры (аденозин, регаденазон, дипиридамо́л, натрия аденозинтрифосфат), но на территории РФ большинство из них не зарегистрированы в качестве стрессовых агентов [11]. Доступным и достаточно безопасным способом для провокации стресс-индуцированной ишемии миокарда, широко используемым в РФ, является чреспищеводная электрокардиостимуляция (ЧПЭС). В ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России был разработан оригинальный протокол для проведения ЧПЭС, выполнено научное исследование с разработкой протокола оценки перфузии миокарда методом КТ во время стресс-теста с ЧПЭС [12, 13, 14]. С практической точки зрения дальнейшее изучение диагностических возможностей комплексной КТ-сердца в сочетании со стресс-тестом с ЧПЭС является актуальным.

Степень разработанности темы исследования

Обследование пациентов с подозрением на ИБС является актуальной и непростой задачей. В большинстве случаев диагностику данного заболевания рекомендовано начинать с проведения неинвазивных тестов. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, при умеренной предтестовой вероятности (ПТВ), возможности проведения информативного исследования и отсутствии противопоказаний обследование предпочтительнее начинать с КТА. КТА показала высокую диагностическую точность в выявлении коронарного атеросклероза при сравнении с инвазивной КАГ в качестве «золотого стандарта». Однако анатомическая оценка коронарного русла не всегда позволяет определить гемодинамическую значимость стенотического поражения КА. Проведение стресс-КТ сердца сразу после КТА и расчет ФРК_{КТ} на основании данных КТ КА в рамках одного исследования являются неинвазивными перспективными методами выявления функционально значимых стенозов КА.

Цель исследования

Оценить диагностическую значимость компьютерной томографии коронарных артерий и миокарда с использованием чреспищеводной электрокардиостимуляции в выявлении преходящей ишемии и показаний к реваскуляризации миокарда у больных с предполагаемой стабильной стенокардией и с подозрением на нестабильную стенокардию.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту выявления обструктивного атеросклероза коронарных артерий разной степени выраженности по данным КТ-ангиографии в исследуемой группе пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией и с подозрением на нестабильную стенокардию.

2. Оценить диагностическую точность стресс-КТ сердца с чреспищеводной электрокардиостимуляцией по отношению к инвазивно измеренному фракционному резерву кровотока у больных с предполагаемой стабильной стенокардией и с подозрением на нестабильную стенокардию и стенозами коронарных артерий средней степени выраженности (50-85%).

3. Провести сравнительную оценку результатов стресс-КТ сердца с чреспищеводной электрокардиостимуляцией и данных стресс-эхокардиографии с велоэргометрией.

4. Провести тестирование прототипа модели неинвазивного расчета фракционного резерва кровотока в определении функционально значимых стенозов коронарных артерий и сравнить с данными инвазивно измеренного фракционного резерва кровотока.

5. Оценить влияние результатов КТ сердца на тактику обследования и лечения пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией и с подозрением на нестабильную стенокардию.

Научная новизна

Впервые оценена диагностическая значимость метода стресс-КТ сердца с чреспищеводной электрокардиостимуляцией для комплексной структурной и функциональной оценки состояния коронарных артерий и принятия решения о реваскуляризации миокарда у больных с предполагаемой стабильной стенокардией. Тестирован прототип модели неинвазивного расчета ФРК на основании персонализированной трехмерной математической модели коронарного русла, показавший хорошую сопоставимость результатов с инвазивной оценкой ФРК.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования будут способствовать более широкому внедрению в клиническую практику неинвазивного обследования методом КТ с комплексной структурной и функциональной оценкой магистральных коронарных артерий у пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией и с подозрением на нестабильную стенокардию. Оригинальная модель расчета неинвазивного ФРК послужит основанием для дальнейших научных исследований с разработкой автоматизированного алгоритма определения ФРК_{КТ} и включением большего числа больных.

Методология и методы исследования

Методология данного исследования полностью соответствует поставленным задачам. Были использованы современные методы обследования и лечения пациентов с ИБС.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Проведение стресс-КТ сердца с ЧПЭС у пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией и с подозрением на нестабильную стенокардию позволяет с высокой диагностической точностью выявить преходящую ишемию миокарда, обусловленную стенозом КА средней степени выраженности.

2. Положительный результат стресс-КТ сердца с ЧПЭС может быть основанием к проведению реваскуляризации КА, точность которого сопоставима с точностью оценки по данным инвазивного ФРК.

3. В случае получения отрицательного результата стресс-КТ сердца с ЧПЭС или стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой у больных с предполагаемой стабильной стенокардией или с подозрением на нестабильную стенокардию и стенозами КА средней степени выраженности в ряде случаев (сохраняющиеся симптомы на фоне медикаментозной терапии, локализация поражения в проксимальном сегменте передней нисходящей артерии или другой крупной магистральной артерии) для определения показаний к реваскуляризации миокарда целесообразна дополнительная оценка функциональной значимости стенозов КА в диапазоне 50-85% на основании данных ФРК.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов работы основана на использовании современных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также в применении стандартных статистических тестов.

Результаты исследования представлены автором на конгрессах и конференциях: 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), «Российский национальный конгресс кардиологов» (26 – 28 сентября 2024), XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022» (24-26 мая 2022 г), XVIII

Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2024» (28-30 мая 2024 г).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 19 сентября 2024 года (протокол №115). Диссертация рекомендована к защите.

Личный вклад автора в получение результатов исследования

Автор осуществлял сбор и анализ литературы по теме научной работы, участвовал в ведении пациентов и проведении стресс-КТ сердца с ЧПЭС. Автор проводил оценку полученных результатов исследований (КТА, стресс-КТ сердца, стресс-ЭхоКГ), отбирал изображения КТА для построения трехмерной математической модели и расчета ФРК_{КТ}. Автор составил базу данных пациентов, самостоятельно провел статистическую обработку полученных результатов. Автор самостоятельно написал все разделы диссертации, подготовил печатные работы и устные сообщения.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 печатные научные работы в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 155 страницах, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы,

включающего 154 источника. Диссертация иллюстрирована 12 таблицами, 26 рисунками и 2 клиническими примерами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Введение в обзор литературы

Боль в груди является одной из самых распространенных жалоб среди пациентов с подозреваемой или известной ИБС и служит второй по частоте причиной для обращения к врачу за неотложной помощью. Часто причина боли в груди не связана с кардиальными заболеваниями, но вместе с тем острый коронарный синдром (ОКС) – один из наиболее серьезных диагнозов, сопровождающихся болями в груди, и ИБС остается основной причиной смертности среди взрослого населения [10].

Под термином «боль в груди» понимают не только боль, но и давление, тяжесть, дискомфорт в грудной клетке, которые могут иррадиировать в плечи, руки, спину, шею, челюсть, верхнюю часть живота. К этому термину относятся такие симптомы, как одышка и слабость, которые могут быть эквивалентами стенокардии, но в тоже время являются симптомами многих других заболеваний [10]. Термин «боль в груди» распространен в англоязычной литературе, в РФ более принято говорить о подозрении на стенокардию, типичной стенокардии, кардиалгии, атипичных проявлениях ИБС.

В клинических рекомендациях ЕОК до недавнего времени использовались термины «типичной» и «атипичной» стенокардии. Типичная стенокардия характеризуется (1) болью или дискомфортом в области грудины длительностью от 2 до 5 минут, которая (2) возникает во время физической нагрузки или выраженного психоэмоционального стресса и (3) проходит после прекращения физической нагрузки или через 1-3 минуты после приема нитроглицерина. Для атипичной стенокардии характерно наличие двух из трех вышеперечисленных признаков типичной стенокардии [1, 6]. В настоящее время эксперты ЕОК отказались от термина «атипичная» стенокардия, для описания болей в груди используют следующие понятия: «кардиальная (ишемическая) боль», которая соответствует вышеописанным критериям стенокардии (характер, локализация,

иррадиация боли, провоцирующие и купирующие факторы); «вероятно, кардиальная боль», которая может иметь кардиальный (ишемический) генез; «некардиальная (неишемическая) боль», которая возникает вследствие некардиальных причин и характеризуется сохранением симптомов, несмотря на нормальные результаты функциональных тестов или анатомической оценки сердца [15].

Эксперты Российского кардиологического общества (РКО) для описания болевого синдрома в грудной клетке используют следующие термины: «типичная (несомненная) стенокардия», «атипичная стенокардия», «неангинозная (нестенокардитическая) боль» [4].

Таким образом, болевой синдром в грудной клетке может представлять собой серьезную диагностическую проблему. Пациенты, обратившиеся за неотложной или амбулаторной помощью с жалобами на боли в груди, требуют внимания и в большинстве случаев тщательного клинико-инструментального обследования [10].

1.2 Тактика обследования пациентов с ишемической болезнью сердца

1.2.1 Принципы обследования пациентов с подозрением на острый коронарный синдром без подъема сегмента ST с низким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов

Благодаря существующему на сегодняшний день клинико-инструментальному и лабораторному обследованию с определением высокочувствительных (в/ч) сердечных биомаркеров, в большинстве случаев пациентам, госпитализированным с подозрением на ОКС, удается точно поставить диагноз, провести стратификацию риска и дифференцировать острый инфаркт миокарда (ИМ) в первые часы госпитализации [16].

Появление в 2010 году в/ч тропонина позволило повысить частоту выявления ИМ [17]. Среди пациентов с подозрением на ОКС без подъема сегмента ST стали чаще диагностировать ИМ без подъема сегмента ST, нежели нестабильную

стенокардию (НС). Те пациенты высокого риска, которым ранее ставили диагноз «нестабильная стенокардия», сейчас на основании повышения уровня в/ч тропонина попадают в группу ИМ без подъема сегмента ST [17].

НС, впервые описанная Conti и Fowler в 1971 году как состояние ишемии миокарда без развития некроза, в настоящее время имеет более благоприятный прогноз и меньшую распространенность, чем ранее [17].

НС – диагноз, который следует заподозрить на основании типичных клинических проявлений. Согласно определению [18, 19], критериями НС являются стенокардия покоя длительностью более 20 минут; впервые возникшая (в течение предшествующих 28 суток) стенокардия, соответствующая как минимум II функциональному классу (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества [20]; прогрессирующая (в течение предшествующих 28 суток) стенокардия с появлением характеристик, соответствующих как минимум III ФК по канадской классификации; постинфарктная стенокардия, возникающая через 48 часов и до 8 недель после развития ИМ и подразделяющаяся в зависимости от сроков на раннюю (ограничена 2 неделями от момента развития ИМ) и позднюю (более поздние сроки заболевания).

Электрокардиография (ЭКГ) и другие инструментальные методы помогают подтвердить диагноз НС в сомнительных случаях и выявить пациентов с высоким риском осложнений при отрицательном анализе на в/ч тропонин.

Пациенты с повторяющимися приступами стенокардии покоя, очевидными ишемическими изменениями на ЭКГ, впервые возникшей стенокардией III-IV ФК, НС с прогрессированием стенокардии напряжения до III ФК, острой сердечной недостаточностью на фоне ишемии миокарда направляются на КАГ, несмотря на отсутствие динамики в/ч тропонина [15].

Пациентам с подозрением на ОКС без подъема сегмента ST, у которых не рецидивировал болевой синдром в грудной клетке и получены нормальные результаты ЭКГ и анализа крови на уровень в/ч тропонина, дальнейшее обследование необходимо начинать с неинвазивных диагностических тестов: КТА КА или стресс-тесты с визуализацией миокарда [15].

В эпоху в/ч тропонина пациенты с подозрением на ОКС с невысокой клинической вероятностью диагноза ИС или низким риском развития повторных кардиальных событий по тактике обследования и лечения могут приравниваться к пациентам с хронической ИБС [21].

1.2.2 Принципы обследования пациентов с подозрением на стабильную ишемическую болезнь сердца

После исключения ИМ с подъемом сегмента ST, ОКС без подъема сегмента ST высокого и очень высокого риска в соответствии с действующими алгоритмами [14] всем пациентам с подозрением на ИБС рекомендована оценка ПТВ коронарного атеросклероза. Это простой показатель вероятности наличия ИБС, который рассчитывается на основании пола, возраста и характера боли в грудной клетке. Дальнейшее обследование пациентов с подозрением на ИБС зависит не только от полученных значений ПТВ, но и от факторов, модифицирующих ПТВ [4].

К факторам, повышающим ПТВ и, соответственно, клиническую вероятность ИБС, относятся факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (семейный анамнез, дислипидемия, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение), наличие зубца Q или изменения сегмента ST-T на ЭКГ, дисфункция левого желудочка (ЛЖ), положительный результат ЭКГ-пробы с дозированной физической нагрузкой и кальциноз КА по данным КТА. Факторами, снижающими ПТВ и тем самым клиническую вероятность ИБС, являются отрицательный результат ЭКГ-пробы и отсутствие коронарного кальция при КТА (индекс Агатстона=0).

Учет вышеописанных клинических факторов позволяет оценить клиническую вероятность ИБС, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и определиться с дальнейшей тактикой обследования пациентов [4].

Значение ПТВ <5% считается очень низким, в данном случае ежегодный риск сердечно-сосудистой смерти или острого ИМ составляет <1%. По данным литературы, у большинства больных с очень низкой ПТВ коронарного

атеросклероза при последующем инвазивном обследовании не выявляется стенозов КА более 50%. Поэтому диагноз ИБС может быть исключен у таких пациентов после первичного обследования при отсутствии факторов, повышающих ПТВ [4].

Согласно рекомендациям РКО по стабильной ИБС 2024 года, значение ПТВ 5-15% является низким и требует оценки факторов, модифицирующих ПТВ. После проведения первичного обследования этой группе больных могут потребоваться дополнительные неинвазивные тесты при наличии факторов, повышающих ПТВ и, как следствие, клиническую вероятность ИБС [4].

Значение ПТВ $>15\%$ свидетельствует об умеренной ПТВ и требует проведения дополнительного обследования, включающего неинвазивные стресс-тесты или КТА КА [4].

КТА КА в качестве первого метода неинвазивной диагностики, по данным рекомендаций РКО по стабильной ИБС 2024 года, предпочтительна у пациентов с более низкой ПТВ ($\leq 15\%$), так как с высокой ПЦОР способна исключить значимый коронарный атеросклероз. У пациентов с более высокими значениями ПТВ ($>15\%$) рекомендовано проведение неинвазивных стресс-тестов [4].

Расчет ПТВ, который базируется только на оценке возраста, пола и характера боли в грудной клетке, приводит к существенному завышению риска ИБС. Так, цель работы, проведенной Foldyna и соавт., заключалась в усовершенствовании ПТВ коронарного атеросклероза (стенозы КА $\geq 50\%$) с учетом пола, возраста, клинической картины и данных КТА у пациентов со стабильной болью в грудной клетке, которые направлялись на неинвазивное обследование. Участниками являлись пациенты из исследования PROMISE, которым в качестве первого диагностического теста проводили КТА КА ($n=4415$; 48,3% мужчин; средний возраст $60,5 \pm 8,2$ лет; 78% - атипичная стенокардия; 11% - типичная стенокардия; 11% - неангинозная боль в грудной клетке). Изначально, у 4284 пациентов (97%) ПТВ коронарного атеросклероза, рассчитанная в соответствии с критериями ЕОК 2013 года, была промежуточная (15-85%). Использование обновленной ПТВ из исследования PROMISE позволило в 50,2% случаев пересмотреть показатель ПТВ в сторону более низких значений ($<15\%$). Таким образом, новый подход к оценке

ПТВ коронарного атеросклероза, основанный на результатах неинвазивного обследования, может значительно уменьшить частоту проведения неинвазивных тестов у пациентов со стабильной болью в грудной клетке [22].

Reeh и соавт. также предположили, что модель ПТВ коронарного атеросклероза, предложенная ЕОК в 2013 году, переоценивает действительную распространенность заболевания. В исследование были включены 3903 пациента с подозрением на стенокардию. Обструктивный коронарный атеросклероз диагностировали в случае наличия стеноза КА >70% или значения ФРК <0,8 при проведении инвазивной КАГ. Средний период наблюдения составил 33 месяца. Первичными конечными точками являлись: ИМ, НС, сердечная недостаточность, инсульт, смерть. Авторы отметили, что среднее значение ПТВ составило 31,4%, при этом только в 7% случаев был выявлен обструктивный атеросклероз КА. Для базовой модели ПТВ, рассчитанной на основании пола, возраста и клинических симптомов, площадь под ROC (Receiver Operating Characteristic) - кривой составила 0,86 (95% ДИ (доверительный интервал) 0,84-0,88), в то время как для клинической вероятности обструктивного коронарного атеросклероза, учитывающей наличие СД, семейного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемии, площадь под ROC-кривой составила 0,88 (95% ДИ 0,86-0,90), $p < 0,0001$. Авторы заключили, что использование модели с клинической вероятностью позволяет более точно провести диагностическую и прогностическую стратификацию: у пациентов с наиболее низкими значениями не выявлено случаев обструктивного коронарного атеросклероза, а суммарный риск развития первичной конечной точки составил менее 3% в течение двух лет. Таким образом, использование данного подхода также позволяет избежать неинвазивного обследования у пациентов с низкой вероятностью обструктивного коронарного атеросклероза [23].

Неинвазивное обследование показало свою наибольшую диагностическую ценность у пациентов с промежуточной ПТВ (15-85%). Значения ПТВ коронарного атеросклероза, как и подходы к диагностике данного заболевания, претерпевали изменения. В период с 1980 по 2012 гг. значения промежуточной ПТВ находились

в диапазоне от 10% до 90% [24, 25]. С 2013 года в рекомендациях ЕОК по стабильной ИБС значения промежуточной ПТВ определены как 15-85% [26]. В РФ на сегодняшний день экспертами РКО приняты такие же значения для умеренной ПТВ, что отражено в рекомендациях 2024 года по стабильной ИБС [4]. В руководстве Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца 2021 года по болям в груди наблюдаются аналогичные значения промежуточной ПТВ, рассчитанной в зависимости от пола, возраста и клинических симптомов. Если доступно определение индекса коронарного кальция, что улучшает стратификацию риска, то значения промежуточной ПТВ меняются (15-50%) [10]. В рекомендациях Национального института здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании значения промежуточной ПТВ коронарного атеросклероза находятся в диапазоне 30-60% [27]. Поскольку значения ПТВ коронарного атеросклероза отличаются в различных системах здравоохранения, стратификация риска пациентов с подозрением на ИБС так же может отличаться [28].

1.2.3 Принципы обследования пациентов с известной ишемической болезнью сердца

Пациентам с известной ИБС не рассчитывают ПТВ коронарного атеросклероза, так как она исходно считается высокой.

После исключения таких жизнеугрожающих состояний, как ИМ с подъемом сегмента ST, ОКС без подъема сегмента ST высокого и очень высокого риска, больным с хронической ИБС и невысокой клинической вероятностью тяжелого поражения коронарного русла проводят неинвазивные диагностические тесты [1, 6].

Для выявления преходящей ишемии миокарда, оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения рекомендованы следующие виды стресс-тестов: ПЭТ, МРТ,

ОФЭКТ (класс рекомендация 1, уровень доказательности B-NR (Nonrandomized)). Пациентам с хронической ИБС функциональные тесты проводят при появлении симптомов или при снижении толерантности к физической нагрузке, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию [7].

До недавнего времени пациентам с известной ИБС и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) со стентированием КА не рекомендовалось проведение КТА, но современные томографы позволяют оценить проходимость стентов КА. С 2023 года Американским колледжем кардиологов и Американской ассоциацией сердца рекомендовано использовать КТА у больных с известной ИБС и реваскуляризацией миокарда в анамнезе не только для оценки состояния шунтов, но и стентированных КА при диаметре стентов не менее 3 мм в случае прогрессирования симптомов и снижения толерантности к физической нагрузке (класс рекомендация IIa, уровень доказательности B-NR) [7].

Пациентам с хронической ИБС при появлении симптомов или при снижении переносимости физических нагрузок, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, рекомендовано проведение инвазивной КАГ для принятия решения о дальнейшей тактике лечения с целью улучшения симптомов заболевания (класс рекомендация 1, уровень доказательности B-R). В случае ухудшения систолической функции ЛЖ, появления признаков сердечной недостаточности проводят инвазивную КАГ для оценки состояния КА и решения вопроса о необходимости реваскуляризации миокарда (класс рекомендация 1, уровень доказательности A). Рутинное использование инвазивной КАГ для стратификации риска у пациентов с известной ИБС без систолической дисфункции ЛЖ, признаков сердечной недостаточности, рефрактерной к медикаментозной терапии стабильной стенокардии, диагностированного по данным неинвазивного обследования стеноза ствола левой коронарной артерии (ЛКА) более 50% не рекомендовано [7].

На сегодняшний день единый диагностический алгоритм для пациентов как с известной, так и с подозреваемой ИБС пока не разработан. Появление данных новых клинических исследований частично меняет подходы к выбору оптимальной тактики обследования этой категории больных.

1.3 Методы диагностики ишемической болезни сердца

1.3.1 Неинвазивные функциональные тесты

Коронарный кровоток составляет 4-5% (около 225 мл/мин) от объема сердечного выброса и регулируется внутренними механизмами, благодаря которым создаются условия, препятствующие возникновению ишемии миокарда даже при стенозах КА 85-90% [29]. В состоянии покоя миокард потребляет около 70-75% кислорода крови из артериального коронарного русла. При нагрузке для поддержания достаточного уровня кровоснабжения миокарда коронарный кровоток увеличивается. В случае снижения резерва коронарного кровотока, который определяется как отношение объема коронарного кровотока при нагрузке к объему коронарного кровотока в покое, возникает несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, что запускает ишемический каскад и вызывает стресс-индуцированную ишемию.

На сегодняшний день существуют как инвазивные, так и неинвазивные методы диагностики ишемического процесса, происходящего в миокарде [30].

Пациентам с подозрением на ИБС с невысокой клинической вероятностью заболевания проводят неинвазивные функциональные тесты для исключения преходящей ишемии миокарда, что, в свою очередь, позволяет избежать необоснованного инвазивного вмешательства [31].

Среди стресс-тестов, которые используются в клинической практике, выделяют ЭКГ-пробу с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест), стресс-ЭхоКГ, стресс-ОФЭКТ, стресс-МРТ, стресс-КТ, стресс-ПЭТ. В зависимости от вида неинвазивного метода обследования признаки преходящей ишемии миокарда могут быть оценены с помощью разных модальностей (динамика на ЭКГ, появление зон нарушения локальной сократимости, выявление дефектов перфузии миокарда).

Во время проведения любой функциональной пробы увеличивается потребность миокарда в кислороде, что может быть достигнуто с помощью физической нагрузки, фармакологических агентов, ЧПЭС.

Физическая нагрузка является физиологичным, легко воспроизводимым и доступным видом стресс-теста. Она позволяет не только выявить признаки преходящей ишемии миокарда, но и оценить переносимость физической нагрузки, реакцию сердечно-сосудистой системы: артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Однако у пациентов, которые не могут выполнить физическую нагрузку, например, ввиду заболеваний опорно-двигательного аппарата, применение данного вида стресс-теста ограничено.

Фармакологические агенты, в основном относящиеся к вазодилаторам (аденозин, натрия аденозинтрифосфат (АТФ), регаденазон, дипиридамо́л) и широко используемые за рубежом, на территории РФ в настоящее время не зарегистрированы в качестве стрессовых препаратов, что ограничивает их применение. В странах Европы из вазодилаторов наиболее часто используют аденозин. Это безопасный, относительно не дорогой и эффективный препарат с очень коротким периодом полураспада (2-10 секунд). Аденозин является неселективным агонистом аденозиновых A_1 , A_2 , A_{2A} , A_{2B} и A_3 рецепторов, воздействуя на которые вызывает расширение коронарных и периферических артериол, увеличивает коронарный кровоток. При наличии коронарного атеросклероза вазодилатация субэпикардальных артериол приводит к ишемии субэндокардиальных слоев миокарда и возникновению ишемии [29, 32, 33]. АТФ, производное аденозина, в основном используется в странах Азии ввиду более низкой стоимости. Регаденазон чаще применяется в Соединенных Штатах Америки. Данный препарат является селективным коронарным вазодилатором и воздействует на аденозиновые A_{2A} рецепторы. В отличие от аденозина регаденазон не вызывает отрицательные хроно-, дромо- и инотропный эффекты, так как не влияет на аденозиновые A_1 рецепторы. Более того, регаденазон может быть использован у пациентов, страдающих бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Основным недостатком является высокая

стоимость и долгий период полураспада препарата (33-108 мин) [32, 34, 35]. Механизм действия дипиридамола заключается в том, что он ингибирует фермент, разрушающий аденозин, и тем самым потенцирует эффекты последнего. Следует отметить, что пациентам перед введением аденозина и дипиридамола рекомендовано воздержаться от употребления кофеина за 24 часа до исследования, так как он влияет на метаболизм указанных стрессовых агентов [30].

Еще одним препаратом для проведения функциональных проб (чаще при стресс-ЭхоКГ) является добутамин. Он не относится к вазодилататорам, а увеличение потребности миокарда в кислороде происходит за счет увеличения ЧСС через активацию β_1 -адренорецепторов сердца [36].

При проведении ЧПЭС увеличение потребности миокарда в кислороде также происходит за счет увеличения ЧСС. Данная методика является доступной и достаточно безопасной, так как индуцированная ишемия сохраняется не более минуты после прекращения стимуляции. К ограничениям метода можно отнести трудности, связанные с позиционированием зонда и навязыванием ритма сердца [37].

Выбор вида нагрузки, как и неинвазивного функционального теста, осуществляется в каждом случае индивидуально, зависит от оснащенности медицинского учреждения и опыта специалистов. Предпочтение отдается стресс-тестам с визуализацией миокарда, так как они обладают более высокими показателями диагностической точности. Однако при их отсутствии, как правило, проводят ЭКГ-пробу с физической нагрузкой [6].

Еще в 1928 году Feil and Seigel отметили изменения сегмента ST и зубца T на ЭКГ у пациентов с ангинозным приступом во время физической нагрузки [38]. Это наблюдение послужило началом применения нагрузочной ЭКГ в клинической практике. Важно, что проведение ЭКГ-пробы не целесообразно у пациентов с исходно измененной ЭКГ (блокада левой ножки пучка Гиса, ритм электрокардиостимулятора, синдром Вольфа-Парксинсона-Уайта, депрессия сегмента ST $\geq 0,1$ мВ на ЭКГ в покое, терапия сердечными гликозидами), так как это препятствует интерпретации динамики сегмента ST во время проведения

функциональной пробы [6]. Кроме того, нагрузочная ЭКГ имеет ограниченные диагностические возможности как в выявлении, так и исключении значимого коронарного атеросклероза. Согласно метанализу, проведенному Knutti и соавт., для того, чтобы достоверно исключить значимый коронарный атеросклероз при проведении тредмил-теста ПТВ коронарного атеросклероза должна быть низкой ($\leq 19\%$ (15-25)), а чтобы диагностировать заболевание – высокой ($\geq 80\%$ (76-83)) [28].

Как уже было отмечено, неинвазивные функциональные тесты путем провокации стресс-индуцируемой ишемии миокарда позволяют выявить значимый коронарный атеросклероз с различной диагностической точностью [31]. Стресс-тесты с визуализирующей методикой имеют преимущества перед нагрузочной ЭКГ в выявлении значимого коронарного атеросклероза, их использование рекомендовано в качестве первой линии диагностики значимой ИБС. ЭКГ-проба с физической нагрузкой может быть использована при невозможности проведения стресс-тестов с визуализацией миокарда [4].

В ранее проведенных клинических исследованиях диагностическая точность стресс-ЭхоКГ изучалась по отношению к инвазивной КАГ в качестве метода «золотого стандарта». В разных работах пороговая степень стенозов КА была $\geq (>)$ 50% или $\geq (>)$ 70%, а значения чувствительности и специфичности, согласно руководству Американского общества эхокардиографии 2019, в среднем составляют 88% и 83%, соответственно. Данные показатели диагностической точности стресс-ЭхоКГ были получены с учетом вклада работ, где пороговые значения стенозов КА составляли не менее 70-75%, и единичных исследований с использованием контрастных агентов [36, 39]. Mahajan и соавт. продемонстрировали, что чувствительность стресс-ЭхоКГ в диагностике стенозов ЛКА и многососудистого поражения коронарного русла выше, чем у других нагрузочных тестов, в основе которых лежит выявление дефектов перфузии миокарда [40]. В целом, чувствительность стресс-тестов в выявлении ИБС выше при многососудистом, нежели при однососудистом поражении коронарного русла [36].

«В метаанализе, проведенном Dai и соавт. (2016) [41], изучались диагностические возможности шести основных неинвазивных визуализирующих методик в выявлении преходящей ишемии миокарда: перфузионная КТ (ПКТ), ФРК_{КТ}, МРТ, ПЭТ, ОФЭКТ, стресс-ЭхоКГ с добутамином; ФРК_{ИНВ} использовался в качестве «золотого стандарта». При анализе по пациентам у стресс-ЭхоКГ с добутамином чувствительность оказалась наименьшей (69%) по сравнению с МРТ (88%), ПКТ (88%), ФРК_{КТ} (90%) и ПЭТ (90%), $p < 0,05$. Авторы подчеркивают, что чувствительность МРТ выше, чем ОФЭКТ (88% и 78%, соответственно, $p < 0,05$), а специфичность ОФЭКТ превосходила специфичность ФРК_{КТ} (79% и 75%, соответственно, $p < 0,05$). При анализе по артериям чувствительность стресс-ЭхоКГ с добутамином составила 62%, что значительно меньше, чем у МРТ (87%) и ПКТ (89%). Кроме того, показатели чувствительности МРТ (88%), ПКТ (88%), ФРК_{КТ} (86%) и ПЭТ (86%) оказались выше, чем у ОФЭКТ (78%). Что касается специфичности, то самые низкие значения были получены для ОФЭКТ (79%) по сравнению с другими методиками: ФРК_{КТ} (83%), стресс-ЭхоКГ с добутамином (87%), ПЭТ (88%), ПКТ и МРТ (89%). Изучая общую диагностическую точность каждого метода в определении функционально значимых стенозов КА, исследователи получили следующие результаты: при анализе по артериям общая диагностическая точность МРТ, ФРК_{КТ}, ПКТ и ПЭТ оказалась значительно выше, чем ОФЭКТ и стресс-ЭхоКГ с добутамином; при анализе по пациентам общая диагностическая точность МРТ, ФРК_{КТ}, ПКТ и ПЭТ превосходила показатели стресс-ЭхоКГ, а общая диагностическая точность МРТ, ПКТ и ПЭТ оказалась значительно выше, чем ОФЭКТ» [5, 41].

По данным литературы, неинвазивные стресс-тесты демонстрируют различные показатели диагностической точности в выявлении функционально значимых стенозов КА у пациентов как с известной, так и подозреваемой ИБС. Выбор нагрузочной пробы является сложной задачей и осуществляется в каждом случае индивидуально, чтобы диагностическая эффективность исследования была наибольшей, а риск для пациента наименьшим.

Также в клинических исследованиях особое внимание уделяется изучению диагностических и прогностических возможностей не только функциональной, но и анатомической оценки коронарного атеросклероза.

В работе, проведенной McKavanagh и соавт., пациенты с подозрением на ИБС были рандомизированы на две диагностические группы: тредмил-тест (n=245) и КТА КА (n=243). ПТВ коронарного атеросклероза оценивалась в обеих группах ($44,9 \pm 30,2\%$ в группе тредмил-теста и $47,8 \pm 31,7\%$ в группе КТА КА). Период наблюдения составил 12 месяцев. Разницы в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий между двумя диагностическими группами не отмечено, однако сроки госпитализации пациентов были значительно меньше в группе КТА КА (7 дней в группе КТА КА против 56 дней в группе тредмил-теста) [42].

Авторы другого исследования сравнивали диагностические возможности КТА КА и функциональных тестов с визуализирующей методикой у пациентов с подозрением на ИБС. Средний возраст обследуемых составил 57 лет. Пациенты были рандомизированы на две диагностические группы: КТА КА (n=91) и ОФЭКТ (n=89). Средняя продолжительность периода наблюдения составила 55 дней. Частота госпитализаций по поводу коронарного атеросклероза и инвазивной КАГ не различалась в двух группах, однако частота реваскуляризации миокарда была выше в группе КТА КА (8% в группе КТА КА против 1% в группе ОФЭКТ, $p=0,03$) [43].

В метаанализе, проведенном Фоу и соавт., проанализированы результаты 13 исследований по изучению клинической эффективности КТА КА и неинвазивных функциональных тестов у пациентов с подозрением на ИБС. В анализ включены 20 092 пациента: 10 315 пациентам была выполнена КТА КА, 9 777 пациентам – стресс-тесты. Средний возраст обследуемых составил 58 лет, 49% – женщины. Средняя продолжительность периода наблюдения была 18 месяцев. Между двумя диагностическими группами не отмечено разницы в частоте смерти (1,0% в группе КТА КА против 1,1% в группе функциональных тестов; ОР (относительный риск) - 0,93; 95% ДИ 0,71-1,21) и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (2,7% в группе КТА КА против 2,7% в группе функциональных тестов; ОР-0,98;

95% ДИ 0,79-1,21). Однако проведение КТА КА было ассоциировано со снижением частоты развития ИМ (0,7% в группе КТА КА против 1,1% в группе функциональных тестов; ОР-0,71; 95% ДИ 0,53-0,96). Пациентам из группы КТА КА чаще проводилась инвазивная КАГ (11,7% в группе КТА КА против 9,1% в группе функциональных тестов; ОР-1,33; 95% ДИ 1,12-1,59) и реваскуляризация миокарда (7,2% в группе КТА КА против 4,5% в группе функциональных тестов; ОР-1,86; 95% ДИ 1,43-2,43). Этим пациентам также чаще диагностировали коронарный атеросклероз и назначали дезагрегантную и гиполипидемическую терапию [44].

В крупном датском регистре [45], включившем 86 705 пациентов с подозрением на ИБС, оценивали влияние неинвазивного обследования на развитие клинических исходов (смерть, ИМ), частоту назначения медикаментозной терапии и проведения КАГ. Среди включенных пациентов в 53 744 случаях выполнили функциональные тесты, а 32 961 пациенту была проведена КТА КА. По сравнению с функциональными тестами после проведения КТА КА значительно чаще назначалась терапия статинами (15,9% в группе КТА против 9,1% в группе стресс-тестов, $p < 0,001$) и аспирином (12,7% в группе КТА КА против 8,5% в группе стресс-тестов, $p < 0,001$). Частота проведения КАГ (14,7% в группе КТА КА против 10,1% в группе стресс-тестов, $p < 0,001$) и ЧКВ (3,8% в группе КТА КА против 2,1% в группе стресс-тестов, $p < 0,001$) также была выше в группе КТА. Среди пациентов, которые были рандомизированы в группу КТА КА, была ниже частота смерти (2,1% в группе КТА КА против 4,0% в группе стресс-тестов, $p < 0,001$) и госпитализации по поводу ИМ (0,8% в группе КТА КА против 1,5% в группе стресс-тестов, $p < 0,001$).

Результаты проведенных работ позволяют выделить у КТА КА определенные преимущества по сравнению с неинвазивными функциональными тестами. У пациентов без известной ИБС КТА КА дает возможность диагностировать коронарный атеросклероз на начальных стадиях и своевременно назначить профилактическую медикаментозную терапию, что впоследствии снижает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Благодаря

анатомической оценке КА КТА достоверно выявляет тяжелое поражение коронарного русла, требующее инвазивного вмешательства. Функциональные тесты в данном случае иногда могут давать ложноотрицательные результаты [31]. Наиболее сложной клинической задачей является обнаружение стенозов КА в диапазоне от 40% до 90%, когда необходима функциональная оценка для определения дальнейшей лечебной тактики. Проведение стресс-теста с использованием метода КТ представляется актуальной задачей, поскольку последовательное выполнение КТА КА и стресс-КТ сердца позволяет провести анатомическую и функциональную оценку выявленных стенозов КА в рамках одного исследования. Кроме того, стресс-КТ сердца может иметь преимущества у тех пациентов, которым невозможно выполнить стресс-ЭхоКГ (плохое ультразвуковое окно), МРТ (клаустрофобия, МР-несовместимый электрокардиостимулятор, другие металлические конструкции в организме), стресс-тесты с использованием радиофармпрепаратов (аллергическая реакция).

1.3.2 Инвазивное функциональное обследование – фракционный резерв кровотока

В последние годы в качестве «золотого стандарта» определения функциональной значимости стенозов КА для принятия решения о реваскуляризации миокарда используется измерение ФРК_{ИНВ} во время проведения инвазивной КАГ [46]. «Эта методика основана на измерении трансстенотического градиента в условиях максимальной гиперемии с использованием одноразового датчика давления» [9, 46]. Первоначально ФРК был рассчитан как косвенный показатель относительного резерва коронарного кровотока, который хорошо зарекомендовал себя в экспериментальной модели на животных. В клинических условиях при наличии большого количества факторов, влияющих на коронарную микроциркуляцию, такой тесной ассоциации не получилось [7]. Тем не менее, в ряде клинических исследований было показано, что ФРК является надежным критерием инвазивной физиологической оценки значимости коронарного стеноза

[47].

Изначально пороговое значение ФРК разрабатывалось по отношению к неинвазивным функциональным пробам. В работе Rijls и соавт. [48], опубликованной в 1996 году, у 45 пациентов с болями в груди и пограничными стенозами КА проводилось сравнение результатов неинвазивных нагрузочных тестов (нагрузочная ЭКГ, перфузионная сцинтиграфия миокарда с Таллием, стресс-ЭхоКГ с добутамином) с новым на тот момент показателем, определяющим функциональную значимость стенозов КА, – ФРК_{ИНВ}. У 21 пациента со значением ФРК_{ИНВ} <0,75 была выявлена переходящая ишемия миокарда по данным хотя бы одного из проведенных функциональных тестов. У 21 из 24 пациентов со значением ФРК_{ИНВ} ≥0,75 все три теста на стресс-индуцируемую ишемию миокарда были отрицательными. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), ПЦОР и общая диагностическая точность ФРК_{ИНВ} составили 88%, 100%, 100%, 88% и 93%, соответственно. Авторы заключили, что ФРК_{ИНВ} может быть использован для определения функциональной значимости стенозов КА и показаний к реваскуляризации миокарда [48].

В последующих исследованиях при сравнении ФРК_{ИНВ} с пороговым значением 0,75 с неинвазивными стресс-тестами, в основном с перфузионной сцинтиграфией миокарда с Таллием, показатели чувствительности и специфичности были не такими высокими и находились в диапазоне от 70% до 80% [49, 50].

Авторы метаанализа [51], включившего 21 исследование, изучили взаимосвязь ФРК_{ИНВ} и неинвазивных стресс-тестов в определении функциональной значимости 1249 стенозов КА. Показатели чувствительности и специфичности составили 76%. Большинство исследований сравнивали ФРК_{ИНВ} с перфузионной сцинтиграфией миокарда (976 стенозов КА), при этом чувствительность и специфичность составили 75% и 77%, соответственно. В некоторых работах в качестве метода сравнения выступала стресс-ЭхоКГ с добутамином (273 стеноза КА), чувствительность и специфичность составили 82% и 74%, соответственно [52].

«В международных клинических исследованиях FAME 1 [53], FAME 2 [54] и

DEFER [55] продемонстрирована клиническая эффективность ЧКВ на основании оценки ФРК» [9].

Так, в исследовании FAME 1 было показано, что реваскуляризация миокарда, основанная на оценке ФРК_{ИНВ}, имеет более благоприятные клинические исходы по сравнению с реваскуляризацией миокарда, основанной только на анатомической оценке стенозов КА [54]. Частота событий (смерть, нефатальный ИМ, повторная реваскуляризация) оценивалась в течение 1 года наблюдения и составила: 18,3% в группе пациентов, кому реваскуляризация миокарда проводилась на основании анатомической оценки стенозов КА, против 13,2% в группе пациентов, кому измеряли ФРК_{ИНВ} перед проведением ЧКВ [46]. Измерение ФРК_{ИНВ} позволяет снизить число необоснованных имплантаций стентов, а также избежать использования лишнего контрастного препарата.

Согласно исследованию FAME 2 [54], реваскуляризация миокарда у пациентов со значениями ФРК_{ИНВ} $\leq 0,8$ совместно с медикаментозной терапией показала лучшие результаты, чем назначение только медикаментозной терапии. Среди 888 из 1220 включенных в исследование пациентов были выявлены стенозы КА с ФРК_{ИНВ} $\leq 0,8$, среднее значение ФРК_{ИНВ} составило $0,64 \pm 0,13$. Частота смерти, нефатального ИМ и экстренной реваскуляризации в течение двух лет была ниже в группе, где проводилось ЧКВ (8,1% в группе ЧКВ+медикаментозная терапия против 19,5% в группе медикаментозной терапии; ОШ (отношение шансов) 0,39; 95% ДИ, 0,25-0,57; $p < 0,001$) [56].

На основании данных РКИ значение ФРК_{ИНВ} $\leq 0,80$ было принято в качестве показателя гемодинамической значимости стеноза КА, которое имеет прогностическое значение в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [46].

Авторы исследования DEFER продемонстрировали, что у пациентов с пограничными стенозами КА по данным КАГ и значениями ФРК_{ИНВ} $\geq 0,75$ можно безопасно избежать проведения реваскуляризации миокарда [55, 57].

В 2019 году авторы метаанализа [58] исследований FAME 2, DANAMI-3-PRIMULTI и Compare-Acute заключили, что реваскуляризация миокарда,

основанная на измерении ФРК_{ИНВ}, приводит к снижению сердечно-сосудистой смертности и частоты ИМ по сравнению с медикаментозной терапией (ОШ 0,72, 95% ДИ 0,54–0,96; $p=0,02$).

Тактика лечения пациентов со значениями ФРК_{ИНВ} 0,75-0,8 является наиболее сложной задачей. В проведенных исследованиях получены неоднозначные результаты у данной категории пациентов. Исследование DEFER показало безопасность медикаментозной терапии у пациентов со значениями ФРК_{ИНВ} $\geq 0,75$ [55, 57] даже после 15-летнего периода наблюдения [59]. В работе, проведенной Shiono и соавт., были получены противоположные результаты: у пациентов с пограничными стенозами КА и ФРК_{ИНВ} 0,75-0,8, которым не проводилась реваскуляризация миокарда, в дальнейшем чаще требовалось ЧКВ со стентированием симптом-связанной КА по сравнению с группой пациентов, где значение ФРК_{ИНВ} было более 0,8 [60].

В другом исследовании [61], включившем 903 пациента с 1210 стенозами КА, авторы изучали влияние значений ФРК_{ИНВ} ($\leq 0,75$; 0,76-0,80; 0,81-0,85; $\geq 0,86$) на принятие решения о реваскуляризации миокарда и оценивали риск развития клинических исходов в течение 21 месяца наблюдения. Первичные клинические исходы включали сердечную смерть, ИМ в бассейне симптом-связанной КА и реваскуляризацию изучаемой КА. Анализ показал, что у пациентов со значениями ФРК_{ИНВ} $> 0,8$ реваскуляризация миокарда не имеет преимуществ по сравнению с пациентами со значениями ФРК_{ИНВ} $> 0,8$, кому реваскуляризация миокарда не проводилась. У пациентов со значениями ФРК_{ИНВ} $\leq 0,8$ отсутствие реваскуляризации миокарда было связано с более частым развитием неблагоприятных клинических исходов по сравнению с пациентами со значениями ФРК_{ИНВ} $\leq 0,8$ и реваскуляризацией миокарда (ОШ 4,63, 95% ДИ 2,02-10,06, $p < 0,001$).

Важно отметить, что среди пациентов со значениями ФРК_{ИНВ} = 0,76-0,8 медикаментозная терапия была менее эффективна, чем реваскуляризация миокарда ($p=0,020$). У пациентов со значениями ФРК_{ИНВ} = 0,76-0,8 и выполненным ЧКВ симптом-связанной КА частота неблагоприятных клинических исходов стремилась

к 0%. Авторы заключили, что значения $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}} \leq 0,8$ следует рассматривать как показание к реваскуляризации миокарда, а при значениях $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}} > 0,8$ можно безопасно избежать проведения ЧКВ и назначить только медикаментозную терапию [61].

Танака и соавт. в своей работе [62] изучили также экономическую эффективность измерения $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ ($\text{ФРК}_{\text{ИНВ}} \leq 0,8$) у пациентов из регистра CVIT-DEFER [64]. В 90,1% случаев удалось избежать проведения ЧКВ со стентированием КА после измерения $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ и тем самым снизить стоимость лечения.

Хотя инвазивное измерение ФРК является надежным методом определения функциональной значимости стенозов КА, данный метод имеет свои ограничения (инвазивность, отсутствие повсеместной доступности, высокая стоимость исследования). На оценку $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ могут влиять такие особенности поражения коронарного русла, как бифуркационный стеноз, стеноз ствола ЛКА, последовательные стенозы КА, стеноз устья КА. Кроме того, СД, гипертрофия миокарда ЛЖ, тяжелый аортальный стеноз нередко приводят к переоценке $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ [64].

Данные о воспроизводимости ФРК у одного конкретного пациента были проанализированы на основании исследования DEFER. При исключении значений ФРК 0,75-0,85 достоверность результатов для принятия решения о реваскуляризации выше 95%. При попадании результата в диапазон 0,75-0,85 его воспроизводимость падает, особенно при значениях 0,77-0,83, когда достоверность результатов менее 80% [65].

1.3.3 Компьютерная томографическая ангиография коронарных артерий

«По данным проспективных РКИ, общая диагностическая точность КТА КА составляет около 96%. В исследованиях ISCHEMIA, VERDICT и других была

показана высокая конкордантность оценки диаметра стенозов КА при КТА и КАГ» [5, 28].

В работах, проведенных зарубежными авторами, изучалась диагностическая точность КТ КА по отношению к внутрисосудистым визуализирующим методикам в определении коронарного атеросклероза. Так, в метаанализе Fischer и соавт. чувствительность и специфичность КТА по отношению к внутрисосудистому ультразвуковому исследованию (ВСУЗИ) составили 93% и 92%, соответственно [66]. Авторами другого исследования было показано, что КТ КА переоценивает тяжесть поражения коронарного русла при сравнении с ВСУЗИ [67]. В дальнейших работах наблюдались как переоценивание, так и недооценивание степени выраженности коронарного атеросклероза, что по мнению авторов, зависит от особенностей стеноза КА, степени поражения коронарного русла, а также технических характеристик томографа. Хорошая сопоставимость в определении морфологических особенностей атеросклеротических бляшек (АСБ) была получена при сравнении КТА и оптической когерентной томографии [68]. В работе, проведенной Omori и соавт., изучалась диагностическая точность КТ КА в выявлении АСБ высокого риска по отношению к такому методу, как ближняя инфракрасная спектроскопия, которая является одной из внутрисосудистых референсных методик. Было проанализировано 133 АСБ у 47 пациентов. Общая диагностическая точность, чувствительность и специфичность КТА составили 94%, 93% и 94%, соответственно [69].

«Положительное ремоделирование и пониженная рентгеновская плотность АСБ, выявленные при КТА, являются предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [70]. Способность КТА различать некальцинированные и кальцинированные АСБ очень важна. Известно, что некальцинированные АСБ ассоциированы с повышенным риском смерти. По данным исследования 2011 года, проведенного Ahmadi и соавт., риск смерти при выявлении кальцинированных и некальцинированных бляшек возрастал от 1,4% до 9,6%, соответственно [71]. В ряде научных работ, включая исследование ROMICAT II, показано, что у пациентов, госпитализированных с подозрением на ОКС, выявление методом КТА

осложненной бляшки, независимо от наличия или отсутствия обструктивного поражения коронарного русла, имело прогностическое значение в отношении развития ОКС в будущем» [5, 72].

По сравнению с вышеупомянутыми инвазивными методиками КТА позволяет получить изображения всего сердца и полноценно оценить выраженность коронарного атеросклероза. В рамках одного КТ-исследования можно изучить структурные особенности миокарда, клапанный аппарат [68]. Кроме того, у пациентов, госпитализированных с жалобами на боль в грудной клетке, КТ может исключить такое жизнеугрожающее состояние, как расслаивающая аневризма аорты. Неоспоримыми преимуществами метода также являются неинвазивность, относительно небольшая лучевая нагрузка, низкая стоимость исследования по сравнению с инвазивными способами обследования. Как любое диагностическое исследование, КТ КА имеет ряд ограничений. «Диагностические возможности КТА ограничивает выраженный кальциноз КА, высокая ЧСС или нерегулярность сердечного ритма [21]. Однако современные томографы с широким детектором и пространственным разрешением 230µm позволяют получить изображение хорошего качества у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и (или) ЧСС до 100 в минуту» [5, 7, 73, 74]. Кроме того, затруднять интерпретацию изображений могут такие факторы, как ожирение пациента, наличие большого количества стентов КА.

Выявление по данным КТА обструктивного коронарного атеросклероза ($\geq 50\%$ или $\geq 70\%$) у пациентов с известной ИБС является важным предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [68]. «Ряд клинических исследований продемонстрировал, что проведение КТА у пациентов с подозрением на хроническую ИБС по сравнению с нагрузочными тестами приводит к интенсификации профилактического лечения, включая гиполипидемическую и антитромбоцитарную терапию, и оказывает благоприятное прогностическое влияние [75-78]. Международный многоцентровый регистр по оценке клинических исходов на основании КТА (CONFIRM) с участием более 23 000 пациентов подтвердил прогностическую значимость КТА в отношении общей смертности.

Коронарный атеросклероз был ассоциирован с более высокими показателями смертности не только у больных со структурно (анатомически) значимым поражением КА, но и у пациентов с гемодинамически незначимым поражением КА» [5, 79]. В отличие от пациентов с неизменными КА, отношение риска развития ИМ и смерти у пациентов в случае выявления необструктивного коронарного атеросклероза, одно-, двух-, трехсосудистого поражения или поражения ствола ЛКА составляет 2,2, 2,9, 3,5, и 4,7, соответственно [80]. У 17 793 пациентов из регистра CONFIRM такие параметры, оцениваемые при проведении КТА, как (1) количество проксимальных сегментов со смешанными или кальцинированными бляшками и (2) количество проксимальных сегментов со стенозами $\geq 50\%$, имели большую предсказательную ценность в плане риска развития смерти в течение 2,3 лет по сравнению со стандартно используемыми шкалами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (SCORE2 – the Systemic Coronary Risk Evaluation 2 system, SMART2 – the Second Manifestations of ARterial disease 2, FRS – the Framingham Risk Score) [68].

Несмотря на то, что выраженность коронарного атеросклероза и степень стенозирования КА взаимосвязаны и атеросклероз является первичным процессом, который приводит к стенозированию КА, согласно шкале риска CONFIRM, диффузный атеросклероз представляет больший риск, чем степень стенозирования КА. При необструктивном коронарном атеросклерозе, поражающем более 4 сегментов КА, риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий приравнивается к риску при обструктивном поражении КА [81]. Также при необструктивном поражении коронарного русла риск развития ИМ и смерти увеличивается при вовлечении в патологический процесс нового сегмента КА [82].

Дальнейшие исследования изучали особенности АСБ (состав, бремя бляшки, признаки нестабильности), которые играют прогностическую роль у пациентов с известной или подозреваемой ИБС. В исследованиях ICONIC, SCOT-HEART и PROMISE было показано, что степень стеноза КА, состав и бремя бляшки являются сильными предикторами развития ОКС в будущем [69]. В исследовании ICONIC у пациентов с подтвержденным ОКС (n=234) и у пациентов без ОКС (n=234) объем

АСБ был примерно одинаков ($289,7 \text{ мм}^3 \pm 308,4 \text{ мм}^3$ у пациентов с ОКС против $267,2 \text{ мм}^3 \pm 285,7 \text{ мм}^3$ у пациентов без ОКС, $p = 0,32$), в то время как стенозы КА $\geq 70\%$, некальцинированные АСБ пониженной рентгеновской плотности и нестабильные АСБ чаще наблюдались у пациентов с ОКС и имели сопоставимые ОР развития ОКС (1,44, 1,59 и 1,53, соответственно) [82]. Анализ многоцентрового исследования PROMISE ($n=4451$) показал, что выявление по данным КТА обструктивного коронарного атеросклероза ($>70\%$ стенозы КА или $>50\%$ стеноз ствола ЛКА) связано практически с девятикратным увеличением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ, НС, смерть) [83]. Williams и соавт. продемонстрировали прогностическую значимость выявления АСБ пониженной рентгеновской плотности при проведении КТА у 1769 пациентов со стабильной болью в грудной клетке в исследовании SCOT-HEART: скорректированное ОР развития ИМ составило 1,60 (95% ДИ 1,10 - 2,34; $p=0,014$) [84]. Lin и соавт. показали, что индекс коронарного кальция и объем АСБ более $238,5 \text{ мм}^3$ также были связаны с риском развития ИМ: скорректированное ОР составило 1,13 (95% ДИ 1,01-1,27; $p = 0,041$) и 5,36 (95% ДИ 1,70-16,86; $p = 0,0042$), соответственно. Авторы особо подчеркнули пятикратное увеличение риска развития ИМ при объеме АСБ более $238,5 \text{ мм}^3$ [85]. Схожие результаты наблюдались в работе Nurmohamed и соавт., где в течение 10-летнего периода наблюдения за 536 пациентами оценивался риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Стратификация риска, основанная на оценке объема АСБ, имеет преимущества по сравнению с оценкой индекса коронарного кальция и клинических факторах риска [86]. Однако последующий анализ исследования CORE320 не выявил дополнительного преимущества от расчета объема АСБ по сравнению с подсчетом индекса коронарного кальция (площадь под ROC-кривой составила 0,64 для расчета объема АСБ против площади под ROC-кривой, равной 0,65 для расчета индекса коронарного кальция) [87].

Таким образом, выявление и изучение особенностей строения АСБ с помощью КТА имеет важное значение, поскольку позволяет инициировать гиполипидемическую и дезагрегантную терапию и тем самым снизить риск

развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Такие результаты были получены в крупном рандомизированном исследовании SCOT-HEART [84].

«Пациентов с жалобами на боль в груди и подозрением на ИБС рандомизировали в две группы: (1) стандартная диагностическая стратегия с использованием стресс-тестов и КАГ по решению лечащего врача и (2) стандартная диагностическая стратегия с использованием стресс-тестов, КТА и КАГ по решению лечащего врача. В процессе рандомизации группы были сбалансированы по количеству пациентов с СД, ожирением, ФП, ИБС в анамнезе, полу и возрасту. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 4,8 лет. В группе КТА достоверно чаще назначалась профилактическая терапия (ОШ-1,40; 95% ДИ 1,19-1,65). Частота первичной долгосрочной конечной точки (смерть от ИБС или нефатального ИМ) была ниже в группе КТА (2,3% [48 пациентов] в группе КТА против 3,9% [81 пациент] в группе стандартного лечения; ОШ-0,59; 95% ДИ 0,41-0,84; $p=0,004$). Эта разница была обусловлена главным образом более низкой частотой нефатального ИМ в группе КТА (ОШ-0,60; 95% ДИ 0,41-0,87)» [5, 88]. Таким образом, диагностическая стратегия с использованием КТА позволила на 40% снизить частоту ИМ и смерти в течение пятилетнего периода наблюдения. Важно, что примерно в 50% случаев окклюзирующий тромбоз КА, и как следствие ИМ, развивались на гемодинамически незначимой АСБ [68].

«Несколько РКИ доказали безопасность и эффективность, в том числе экономическую, использования КТА в качестве альтернативы КАГ у пациентов с подозрением на ОКС с низким или средним риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и нормальным уровнем тропонина (в большинстве исследований использовался не в/ч тропонин) [21]. На основании этого в международных клинических рекомендациях последних лет, включая руководства ЕОК 2020 года [21], Евразийской ассоциации кардиологов 2021 года по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [89], предлагается выполнять КТА в качестве альтернативы КАГ, когда уровень тропонина в крови не повышен и ЭКГ не изменена или не показательна (класс рекомендация I, уровень доказательности A). Кроме того, больным без рецидивов боли в груди, с нормальными результатами

ЭКГ и нормальным уровнем сердечного тропонина (предпочтительно в/ч), но с сохраняющимся подозрением на ОКС, рекомендуется неинвазивное обследование (стресс-тест, предпочтительно с визуализацией, на индуцируемую ишемию или КТА) до принятия решение об инвазивном подходе (класс рекомендация I, уровень доказательности A) [21, 89].

К настоящему времени появились результаты РКИ, изучавших роль КТА у больных с подозрением на ОКС в эпоху в/ч тропонина. Это привело к некоторой переоценке целесообразности использования КТА у данной категории пациентов. Так, в исследовании BEACON [90] раннее проведение КТА не уменьшало продолжительности и стоимости госпитализации. В исследованиях ROMICAT II [72] и RAPID-CTCA [91] были получены подобные результаты. Кроме того, согласно RAPID-CTCA, подход с ранним использованием КТА не улучшил клинические исходы по данным однолетнего наблюдения. Поэтому в рекомендациях 2023 года ЕОК по ведению пациентов с ОКС [15] появились изменения, касающиеся показаний к КТА. Рутинное применение КТА в качестве визуализирующего метода первой линии у больных с подозрением на ОКС не рекомендовано (класс рекомендация III, уровень доказательности B). Пациентам с высокой клинической вероятностью НС показано проведение КАГ (класс рекомендации I, уровень доказательности A). Неинвазивные исследования, КТА или стресс-тесты с визуализирующими методиками, следует рассмотреть на начальных этапах обследования в случае отсутствия динамики в/ч тропонина, характерной для острого миокардиального повреждения, и изменений на ЭКГ у больных с низкой клинической вероятностью (класс рекомендации IIa, уровень доказательности A) [15, 21]. У части больных КТА позволяет с высокой ПЦОР исключить обструктивный и необструктивный атеросклероз и избежать проведения КАГ» [5, 7, 15].

В исследовании CONSERVE изучались частота проведения инвазивных вмешательств и клинические исходы у пациентов с подозрением на стабильную ИБС. Пациенты были рандомизированы на два диагностических подхода: прямая инвазивная стратегия (n=808), подразумевающая первоначальное проведение КАГ,

и отложенная инвазивная стратегия ($n=823$), при которой решение о проведении КАГ основывалось на результатах КТА. Авторы заметили, что использование КТА позволило на 77% снизить частоту КАГ и на 57% уменьшить стоимость обследования. Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была схожа в обоих диагностических подходах и составила 4,6%, а вот частота инвазивных вмешательств существенно различалась (25% в группе отложенной инвазивной стратегии против 61% в группе прямой инвазивной стратегии; $p < 0,001$) [92]. Это наблюдение позволило заключить авторам, что использование КТА позволяет безопасно избежать проведения КАГ. Схожие результаты отмечены в исследовании DISCHARGE, где частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий между КТА- и КАГ-стратегиями статистически не различалась (2,1% в группе КТА против 3,0% в группе КАГ; $p = 0,10$) [93]. Важно отметить, что частота осложнений, связанных с инвазивным вмешательством, была в 3 раза ниже у пациентов, которым первоначально выполнялась КТА (0,5% при первоначальном выполнении КТА против 1,9% при первоначальном выполнении КАГ; ОШ 0.26; 95% ДИ 0,13–0,55) [94, 95].

КТА КА зарекомендовала себя в качестве эффективной визуализирующей методики, которая неинвазивно с высокой точностью позволяет определить степень поражения коронарного русла и является надежной альтернативой инвазивной КАГ. «По сравнению с функциональными нагрузочными тестами КТА способна исключить обструктивный коронарный атеросклероз с более высокой ПЦОР. Отсутствие значимого поражения КА по данным КТА позволяет отказаться от проведения инвазивной КАГ. При нетипичной клинической картине КТА помогает выявить тяжелое поражение коронарного русла и направить таких пациентов на проведение инвазивного вмешательства для решения вопроса о реваскуляризации миокарда. Особого внимания заслуживают стенозы КА средней степени выраженности (50-85%). Хорошо известно, что стенозы вплоть до 90% требуют определения функциональной значимости, для этого проводят нагрузочные пробы» [10, 11]. При сравнении функциональной значимости стенозов КА на основании ФРК_{ИНВ} и визуальной оценки по данным КАГ получены следующие данные:

стенозы в диапазоне 40-49% являются гемодинамически значимыми в 31% случаев, стенозы в диапазоне 50-70% – в 35% случаев, а стенозы в диапазоне 71-90% только в 20% случаев являются гемодинамически не значимыми [96, 97]. Предсказать гемодинамическую значимость стеноза КА на основании визуальной оценки можно только при его диаметре более 90% (96% правильных классификаций). Стресс-КТ сердца является одним из вариантов нагрузочного теста и позволяет в рамках одного исследования определить функциональную значимость стеноза изучаемой КА [11].

1.3.4 Компьютерная томография сердца со стресс-тестом

Оценка перфузии миокарда в покое и на фоне стресс-теста позволяет оценить гемодинамическую значимость выявленного при КТА стеноза КА в рамках одного КТ-исследования. В качестве стресс-теста при проведении КТ сердца могут использоваться описанные ранее фармакологические агенты (аденозин, АТФ, регаденазон, дипиридамо́л) или ЧПЭС.

«Оценка перфузии миокарда может осуществляться в двух режимах: статическом и динамическом. Статическая перфузия позволяет визуально и полуколичественно оценить контрастирование миокарда в момент первого прохождения йодсодержащего контрастного препарата через левые отделы сердца. Для оценки статической перфузии были предложены полуколичественные параметры, такие как коэффициент трансмуральной перфузии, определяемый как отношение субэндокардиального к среднему субэпикардиальному ослаблению контраста, и индекс миокардиального резерва (разница в накоплении контраста между стрессом и покоем). Однако они продемонстрировали более низкую диагностическую точность, чем стандартный визуальный анализ. Выявление дефекта перфузии миокарда при стресс-тесте, частично или полностью обратимого в покое, указывает на наличие преходящей ишемии [8].

Динамический режим перфузии дает возможность провести более точную количественную оценку перфузионных нарушений миокарда. Для исследования

используют широкодетекторные компьютерные томографы, позволяющие получать томографические срезы всей области сердца одновременно без движения стола. Непрерывное сканирование области сердца начинается за 4 с до контрастирования и продолжается в течение 30 с после введения контрастного препарата. Такой режим томографии позволяет рассчитывать миокардиальный кровоток как ишемизированного, так и здорового миокарда, то есть количественно оценить перфузию миокарда, провести дифференциальный диагноз микрососудистых нарушений и дефектов перфузии, обусловленных эпикардиальными стенозами [98]. Динамическая количественная перфузия, как правило, обладает более высокой чувствительностью, чем статическая» [11, 99].

При проведении КТ сердца как в статическом, так и динамическом режиме определение преходящей ишемии основано на выявлении дефектов контрастирования миокарда [98]. Так, для описания перфузионных нарушений при проведении статической перфузии используют определенные значения шкалы Хаунсфилда: значения от отрицательных до 13 единиц Хаунсфилда (Hounsfield Units – HU) характерны для постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), значения около 26 HU свидетельствуют об острой ишемии миокарда, значения более 90-100 HU свойственны здоровому миокарду. Для динамической перфузии официально принятых значений нет.

Чтобы полноценно изучить перфузионные нарушения миокарда при КТ сердца в динамическом режиме, требуется проведение исследования в покое и на фоне стресс-теста. Протоколы же проведения КТ сердца в статическом режиме могут быть представлены только фазой покоя, фазами покоя и стресса, только фазой стресса [30].

Сканирование сердца в статическом режиме происходит примерно за 8 сердечных сокращений, а продолжительность всего исследования обычно занимает 15 мин. При использовании динамического режима время увеличивается: КТ-сканирование длится до 30 сердечных циклов, а полный протокол исследования может занимать до 40 мин. Пациентам, которым проводят КТ сердца в динамическом режиме, требуется дольше задерживать дыхание по сравнению со

статическим режимом. Также при динамической перфузии больше лучевая нагрузка: средняя лучевая нагрузка при динамической перфузии составляет 9,2 мЗв, а при статической перфузии – 5,9 мЗв. Для проведения КТ сердца в динамическом режиме требуются более современные компьютерные томографы (256-320-срезовые аппараты), в то время как для статической перфузии могут быть использованы 64-срезовые компьютерные томографы [30].

«Динамическая стресс-КТ сердца обладает более высокими показателями чувствительности в выявлении ишемии миокарда, особенно в сочетании с оценкой КА» [11, 30]. Согласно метанализу (2016), проведенному Sorgaard и соавт., чувствительность статической стресс-КТ сердца достигает 85% [100]. «В исследовании Lu и соавт. (2018), посвященном изучению показателей диагностической точности динамической стресс-КТ сердца, МРТ, ПЭТ и ОФЭКТ, продемонстрировано, что оценка перфузии миокарда методом динамической стресс-КТ сопоставима с МРТ и ПЭТ по чувствительности (93%) и специфичности (82%), но превосходит ОФЭКТ» [5, 101].

В других недавних метанализах также показана более высокая чувствительность, но более низкая специфичность динамической стресс-КТ сердца по сравнению со статической стресс-КТ сердца (чувствительность, 85% против 72-80%; специфичность, 81-83% против 90-93%, $p < 0,05$) [102, 103]. Tanabe и соавт. в своей работе [104] подчеркивают, что оба режима обладают значительной предсказательной ценностью в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий» [11].

«В отдельных работах показано, что на уровне пациента чувствительность стресс-КТ сердца в выявлении преходящей ишемии миокарда аналогична МРТ и ПЭТ и выше ЭхоКГ и ОФЭКТ при сравнении с показателями ФРК» [5, 30].

«В ряде исследований была показана прогностическая значимость стресс-КТ сердца [105]. В работе, проведенной Meinel и соавт., показано, что у пациентов с выявленным дефектом перфузии в зоне кровоснабжения хотя бы одной магистральной КА повышен риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ-2,5; 95% ДИ 1,34-4,65, $p=0,004$), независимо от возраста, пола и

клинических факторов риска (ОШ-2,41; 95% ДИ 1,28-4,51, $p=0,0064$), а также данных, полученных при проведении КТА (ОШ-2,03; 95% ДИ 1,04-3,97, $p=0,039$). Кроме того, чем больше выявлено дефектов перфузии в зонах кровоснабжения КА, тем выше риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ-1,41, 3,44, 4,76 для одного, двух, трех бассейнов КА с дефектом перфузии, соответственно) [106].

Комбинированная оценка КТА и стресс-КТ сердца прогнозирует риск развития ИМ и смертность по данным двухлетнего наблюдения. Динамический режим стресс-КТ сердца, позволяющий количественно оценивать миокардиальный кровоток, дает дополнительные преимущества при оценке прогноза и стратификации риска за счет определения резерва миокардиального кровотока [99]. Однако точность расчета миокардиального кровотока при КТ-сердца демонстрирует спорные результаты. По данным исследования Alessio и соавт. (2019) [107], включившего 34 пациента с ИБС из группы высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чувствительность и специфичность расчета миокардиального кровотока при КТ сердца по отношению к ПЭТ с рубидием 82 ($^{82}\text{-Rb}$) составили 75% и 83%, соответственно. По сравнению с ПЭТ при КТ сердца происходит недооценка показателей миокардиального кровотока с погрешностью в 0,44 мл/г/мин» [5].

«В исследовании, проведенном Pontone и соавт. (2019), сравнивались показатели диагностической точности КТА, КТА+ФРК_{КТ} и КТА+стресс-КТ сердца. В качестве методики сравнения выступала КАГ с измерением ФРК_{ИНВ}. ФРК_{КТ} и стресс-КТ сердца значительно повышали специфичность и ПЦПР КТА в выявлении функционально значимых стенозов. Площадь под ROC-кривой для КТА, КТА+ФРК_{КТ} и КТА+стресс-КТ составила 0,89, 0,93 и 0,92 при анализе по артериям и 0,90, 0,94 и 0,93 при анализе по пациентам, соответственно ($p < 0,001$). КТА+ФРК_{КТ} и КТА+стресс-КТ оказались сопоставимыми по показателям диагностической точности и хорошо зарекомендовали себя [108]. Авторы другой работы (2020) изучали диагностический подход, включающий последовательное проведение КТА, ФРК_{КТ} и стресс-КТ у пациентов ($n=291$) с болью в грудной клетке

[109]. Сравнение проводилось со следующими диагностическими подходами: только КТА (подход А), КТА+ ФРК_{КТ} (подход В), КТА+стресс-КТ (подход С). Подходы С и D (КТА+ФРК_{КТ}+стресс-КТ) продемонстрировали сопоставимые результаты диагностической точности в определении показаний к реваскуляризации миокарда, которые оказались выше по сравнению со стратегиями А (КТА) и В (КТА+ФРК_{КТ}). Особое внимание авторы исследования RIPCARD уделили и лучевой нагрузке, наибольшие значения которой наблюдались при проведении КТА и стресс-КТ ($5,9 \pm 2,7$ мЗв) с последовательным уменьшением в группах D ($3,1 \pm 2,1$ мЗв) и А, В ($2,9 \pm 1,3$ мЗв)» [5].

Несмотря на хорошие показатели диагностической точности в определении функционально значимых стенозов КА, метод стресс-КТ сердца в настоящее время не рекомендован, хотя упоминается в действующих международных клинических рекомендациях [2]. Проведение стресс-КТ сердца сразу после КТА в рамках одного исследования является перспективным диагностическим направлением, однако требует введения фармакологических стрессовых агентов, дополнительного контрастного вещества, увеличивает лучевую нагрузку на пациента. Кроме того, методика получения КТ-изображения и последующий анализ до сих пор не имеют единого стандартизованного алгоритма [2]. Однако согласно данным литературы [110, 111], стресс-КТ сердца «позволяет выявить преходящую ишемию в зоне кровоснабжения симптом-связанной КА и определить показания к реваскуляризации миокарда не хуже, чем другие нагрузочные тесты с визуализирующей методикой». Более того, одномоментная анатомическая и функциональная оценка выявленных атеросклеротических изменений КА в рамках одного исследования позволяет рассмотреть метод КТ сердца как один из возможных видов стресс-теста [11].

1.3.5 Фракционный резерв кровотока, рассчитанный на основании данных компьютерной томографической ангиографии

В настоящее время благодаря достижениям в области математического

моделирования существует возможность неинвазивной оценки ФРК на основании данных КТА КА – ФРК_{КТ}. «Постобработка изображений КА позволяет моделировать гемодинамические параметры коронарного русла с последующим расчетом ФРК на основании данных КТА [8]. Метод ФРК_{КТ} в сочетании с данными КТА КА теперь может предоставить как анатомические, так и функциональные характеристики состояния коронарного русла, поэтому расчет ФРК_{КТ} является перспективным методом, позволяющим по результатам КТА оценить функциональную значимость выявленных стенозов. Доказанной диагностической точностью по отношению к ФРК_{ИНВ} обладает метод HeartFlow FFR-CT (HeartFlow, Redwood City, California) [112]. На сегодняшний день это единственная коммерчески доступная методика расчета ФРК_{КТ}, одобренная Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration (FDA)) и Национальным институтом здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) [113, 114]. Необходимость передачи данных для расчета ФРК_{КТ} из центра, где проводилось исследование, в компанию HeartFlow, а затем обратно лечащему врачу, связанные с этим дополнительные затраты средств и времени, а также высокая стоимость самой методики ограничивают её применение в повседневной клинической практике. На территории РФ в настоящее время нет доступного системного программного обеспечения для расчета ФРК_{КТ}. Однако в связи с перспективными диагностическими возможностями метода разрабатывается отечественная математическая модель коронарного кровотока для расчета ФРК_{КТ}» [9].

«Впервые прогностическое значение совместного применения КТА и ФРК_{КТ} было оценено в исследовании PLATFORM [115], включившем 584 пациента. Авторы изучали влияние комбинированной методики (КТА+ФРК_{КТ}) на частоту проведения КАГ. Согласно полученным данным, использование такого диагностического подхода у пациентов до планируемого инвазивного вмешательства позволило уменьшить количество КАГ с необструктивным поражением коронарного русла с 73% до 12%. Как сообщают авторы, сочетание

анатомической и функциональной оценки КА является эффективным и безопасным методом и позволяет лучше определить показания для проведения ЧКВ» [5].

«Несколько последовавших далее исследований также показали целесообразность использования ФРК_{КТ}. Ценность данной методики в клинической практике продемонстрировали Fairbairn и соавт. [116]. В ADVANCE Registry [117] изучались клинические исходы у пациентов (n=5083) со стабильной ИБС и измеренным по данным КТ ФРК. В группе, где значение ФРК_{КТ} было более 0,80 (n=1529), не зарегистрировано ни одного случая смерти и развития ИМ в течение 90 дней наблюдения. Также авторы заявили, что использование диагностического подхода, включающего проведение КТА и расчет ФРК_{КТ}, приводит к снижению числа КАГ у больных без гемодинамически значимого поражения КА. Кроме того, такая комбинированная методика позволяет выявить пациентов из группы низкого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [117]. По данным исследований FORECAST [118] и TARGET [119], использование метода ФРК_{КТ} является безопасным, экономически выгодным и сокращает количество бесполезных КАГ» [5].

«В работе Wada и соавт. [120] оценивалась способность ФРК_{КТ} предсказывать развитие нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с подозрением на ИБС. Включенным в исследование 933 пациентам в возрасте 50-74 лет была выполнена КТА КА. В течение 2 лет наблюдения частота развития нежелательных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, проведение реваскуляризации миокарда спустя 3 месяца после КТА КА, инсульт, госпитализация по поводу НС, сердечная недостаточность, заболевание аорты) была выше в группе пациентов со стенозами КА $\geq 50\%$ по сравнению с группой пациентов со стенозами КА $< 50\%$ (6,11 против 1,16 на 100 пациент-лет). У 241 пациента со стенозами КА $\geq 50\%$ и рассчитанным ФРК_{КТ} анализ пропорциональных рисков показал, что более низкий показатель ФРК_{КТ} так же, как СД и низкий уровень липопротеидов высокой плотности, связан с частотой развития нежелательных сердечно-сосудистых событий. У пациентов с наличием всех трех факторов ОР выше, чем у пациентов с 0-2 факторами (ОР-6,01; 95% ДИ

2,77–13,03). Авторы другого исследования [121] изучали прогностическую ценность расчета ФРК_{КТ} за 3-летний период наблюдения у пациентов, включенных в ADVANCE registry [117]. В анализ включены 900 пациентов со стабильной ИБС и выявленными по данным КТА стенозами КА $\geq 30\%$. Частота наступления первичной конечной точки (смерть от всех причин, развитие нефатального ИМ) у пациентов с ФРК_{КТ} $> 0,8$ (n=523) была в 3,2 раза ниже по сравнению с пациентами с ФРК_{КТ} $\leq 0,8$ (n=377) (p < 0,001). Частота наступления вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, развитие нефатального ИМ) у пациентов с ФРК_{КТ} $> 0,8$ была в 8,8 раза ниже по сравнению с пациентами с ФРК_{КТ} $\leq 0,8$ (p=0,001)» [9].

«В августе 2023 года были опубликованы неоднозначные результаты крупного РКИ PRECISE [122] по изучению диагностических и прогностических возможностей ФРК_{КТ}. В данном исследовании у стабильных пациентов (n=2103) с подозрением на ИБС сравнивали два диагностических подхода. После рандомизации пациенты из группы «новой» диагностической стратегии («precision strategy») проходили оценку риска с помощью минимальной шкалы оценки риска PROMISE, и при повышенном риске они направлялись на КТА с измерением ФРК_{КТ} в случае обнаружения стенозов от 30 до 90%. В случае низкого риска обструктивного атеросклероза по шкале PROMISE обследование откладывалось. Пациентам из группы стандартного диагностического подхода, независимо от балла по шкале PROMISE, на первом этапе проводились нагрузочные тесты по выбору клиницистов или инвазивная КАГ. Все последующие диагностические и лечебные мероприятия, включая реваскуляризацию, в обеих группах назначались лечащим врачом в соответствии с клиническими рекомендациями. Первичная конечная точка представляла собой совокупность клинической эффективности (проведение КАГ только при обструктивном поражении КА) и безопасности (частота смертей или развития нефатального ИМ в течение года наблюдения). К обструктивному поражению относилось наличие стенозов КА с ФРК_{ИНВ} $< 0,8$ или МРК $< 0,89$. Если при КАГ ФРК_{ИНВ} или МРК не определяли, то стенозы более 50% в артериях более 2 мм являлись признаком обструктивного поражения КА. Частота

первичной конечной точки была ниже в группе изучаемого диагностического подхода (4,2% [44 пациента] в группе «новой» диагностической стратегии против 11,3% [118 пациентов] в группе стандартного обследования; ОР-0,35; 95% ДИ 0,25-0,50). Группа «нового» диагностического подхода оказалась клинически более эффективной, так как пациентам без обструктивного поражения коронарного русла реже проводилась КАГ (2,6% [27 пациентов] в группе «новой» стратегии против 10,2% [107 пациентов] в группе стандартного обследования; ОР-0,24; 95% ДИ 0,16-0,36). Показатели безопасности в целом были сопоставимы в обеих группах (ОР-1,52; 95% ДИ 0,73-3,15). Смерть наступила у 5 человек (0,5%) в группе «новой» диагностической стратегии против 7 (0,7%) в группе стандартного обследования (ОР-0,71; 95% ДИ 0,23-2,23), а нефатальный ИМ произошел у 13 человек (1,2%) против 5 (0,5%), соответственно (ОР-2,65; 95% ДИ 0,96-7,36). Пациентам из группы изучаемого диагностического подхода чаще назначалась липидснижающая терапия (50,0% [450 пациентов] в группе «новой» диагностической стратегии против 41,8% [365 пациентов] в группе стандартного обследования; $p < 0,001$) и дезагрегантная терапия (35,7% [321 пациент] в группе «новой» диагностической стратегии против 27,1% [237 пациентов] в группе стандартного обследования; $p < 0,001$). Частота нефатальных ИМ была оценена согласно подходу «намерения лечиться» (intention-to-treat), часть из них произошла до начала обследования. При анализе, согласно протоколу (per-protocol), разница между группами была меньше, но все равно сохранялась с большим числом нефатальных ИМ в группе нового подхода. Анализ показателей ДИ (0,96-7,36) ставит под сомнения полученные результаты. Тем не менее для проверки безопасности диагностического подхода, основанного на первоначальной стратификации риска с отказом от проведения обследования у больных с низким риском обструктивного поражения КА и использованием ФРК_{КТ} для оценки гемодинамической значимости стенозов у других пациентов, необходимы дополнительные исследования» [5].

«Особое место в РКИ занимают технические аспекты расчета ФРК_{КТ}. Сейчас изучаются автоматизированные алгоритмы оценки ФРК с помощью КТ, что может значительно повысить скорость расчета. Диагностическая точность данного метода

сравнима с моделью рабочей станции, основанной на вычислении математических параметров гидродинамики. Однако следует отметить, что клиническая значимость и исходы такого подхода до конца не изучены. Соенен и соавт. [123] показали, что применение механизированного подсчета ФРК позволяет выделить пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами КА» [9].

1.4 Заключение обзора литературы

«Большинство неинвазивных функциональных тестов, которые используются для диагностики ИБС, направлены на выявление преходящей ишемии миокарда (стресс-тесты с МРТ, ПЭТ, ОФЭКТ, ЭхоКГ). Неоспоримым преимуществом КТА является возможность неинвазивно с высокой точностью определить степень стенозирования КА в сочетании с признаками нестабильности АСБ, что позволяет достаточно хорошо прогнозировать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Ценность отрицательного результата КТА в отношении риска смерти от ИБС или развития ИМ превосходит ПЦОР стресс-тестов с визуализацией, включая МРТ и ПЭТ [7]. Включение КТА в тактику обследования пациентов с подозрением на ИБС приводит к более эффективному первичному профилактическому лечению у больных с необструктивным атеросклерозом КА» [5]. «В случае выявления по данным КТА стенозов КА в диапазоне от 40% до 90%, когда необходима функциональная оценка, проведение повторного КТ-исследования на фоне стресс-теста позволяет выявить преходящую ишемию в зоне кровоснабжения симптом-связанной КА и определить показания к реваскуляризации миокарда не хуже, чем другие нагрузочные тесты с визуализирующей методикой» [11]. Развивающиеся технологии в области КТ сердца, в частности математическое моделирование коронарного русла, расширили возможности стандартной КТА. Оценить функциональную значимость стенозов КА теперь можно с помощью расчета неинвазивного ФРК – ФРК_{КТ} – на основании данных КТА. Более того, метод ФРК_{КТ} в отличие от стресс-КТ сердца включен в зарубежные клинические рекомендации

и не требует повторного исследования [10]. Однако «на сегодняшний день широкое применение ФРК_{КТ} в клинической практике ограничено, что обусловлено отсутствием доступного системного программного обеспечения и убедительных доказательств безопасности использования этого диагностического подхода. Таким образом, необходимы дальнейшие многоцентровые РКИ с включением большего числа пациентов и более длительным периодом наблюдения» [4].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отдела неотложной кардиологии и отдела томографии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Исследование было одобрено Этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 274 заседания Комитета от 29 ноября 2021г.).

С декабря 2021 года по январь 2024 года в проспективное исследование включены 112 пациентов, из них 75 – с подозрением на стабильную стенокардию, 37 – с подозрением на ИС.

2.1 Критерии включения в исследование

1. Соответствие участников исследования одной из категорий:

- Пациенты, проходящие обследование в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России по поводу предполагаемого диагноза стабильной стенокардии.

- Пациенты, поступившие в отделение неотложной кардиологии с направительным диагнозом «ОКС без подъема сегмента ST», с нормальным уровнем в/ч тропонина, не имеющие ишемической динамики на ЭКГ и рецидива ангинозных приступов, с низким риском развития неблагоприятных клинических исходов, диагноз которых в соответствии с действующими клиническими рекомендациями требовал уточнения до проведения инвазивной коронароангиографии.

2. Подписанное информированное согласие.

2.2 Критерии невключения в исследование

1. Острое очаговое повреждение миокарда.

Для исключения острого очагового повреждения миокарда пациентам, госпитализированным с направительным диагнозом «ОКС без подъема сегмента ST», определяли уровень сердечного тропонина I (Architect) в крови в/ч методом (реактив – Abbott, прибор – Abbott), первоначально и через 1 час или через 2 часа. Если от начала болевого синдрома прошло более 3 часов и уровень в/ч тропонина при первом определении меньше 4 нг/л, острый некроз миокарда исключался. Если при первом определении уровень тропонина меньше 5 нг/л и прирост за 1 или 2 часа меньше 2 нг/л, острое очаговое повреждение так же исключалось. Если при первом определении уровень тропонина больше 64 нг/л или прирост за 1 или 2 часа больше 6 или 15 нг/л соответственно, то диагностировали острый некроз миокарда. Такие пациенты не включались в исследование. Если после двух определений уровня сердечного тропонина в крови в/ч методом с интервалом в 1 час ни подтвердить, ни опровергнуть острый некроз миокарда не удавалось, при сохраняющемся клиническом подозрении на ОКС дополнительно определяли уровень в/ч тропонина через 3-6 часов.

2. Риск по шкале GRACE [15] >108 для пациентов с подозрением на ИС.
3. Зарегистрированный приступ стенокардии покоя с ишемической динамикой на ЭКГ.
4. Непрерывно рецидивирующие приступы стенокардии.
5. Стенокардия 3-4 ФК, в том числе впервые возникшая.
6. Острые сердечно-сосудистые и другие заболевания (тромбоэмболия легочной артерии, расслаивающая аневризма аорты, острый перикардит, острый миокардит и др.), сопровождающиеся болями в груди, за исключением ИБС.
7. Крупноочаговый ПИКС в бассейне нескольких КА.
8. Фракция выброса ЛЖ $\leq 35\%$.
9. Высокий кальциевый индекс КА (>1000 по Агатстону), ЧКВ с большим количеством стентов (3 и более) в анамнезе, ожирение 3 степени (индекс массы тела (ИМТ) 40 кг/м² и более), затрудняющие проведение КТА.
10. Операция коронарного шунтирования (КШ) в анамнезе.
11. Недавнее (менее 1 месяца) ЧКВ.

12. Хроническая болезнь почек (ХБП): снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), менее 45 мл/мин/1,73 м².

13. Контраст индуцированная нефропатия (КИН) в анамнезе или высокий риск развития КИН (рассчитанный по шкале Mehran).

14. Аллергические реакции на йодосодержащие препараты в анамнезе.

15. Беременность и период лактации.

16. Нелеченый тиреотоксикоз на момент включения в исследование (пациентам с тиреотоксикозом в анамнезе до включения в исследование проводился анализ крови на тироксин и тиреотропный гормон).

17. Наличие противопоказаний к проведению стресс-теста с ЧПЭС: постоянная и пароксизмальная форма ФП/трепетания предсердий и другие пароксизмальные нарушения ритма сердца; синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта; атриовентрикулярная (АВ) блокада, блокада левой ножки пучка Гиса; пороки сердца с выраженным нарушением внутрисердечной (по данным ЭхоКГ) и центральной гемодинамики (клиническая картина сердечной недостаточности выше 2 стадии или выше II ФК); дилатация полостей сердца; аневризма сердца; острая стадия любого заболевания; анемия средней и тяжелой степени, заболевания пищевода (опухоль, дивертикулез, стриктуры, ахалазия, эзофагит в стадии обострения, варикозное расширение вен пищевода); злокачественная АГ; опухоли сердца; перикардит.

18. Противопоказания к введению нитроглицерина и папаверина (артериальная гипотензия, глаукома, удлинённый интервал QT, устойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии и др.).

19. Отказ пациента от проведения исследования.

2.3 Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Пациенты, госпитализированные с предполагаемой стабильной стенокардией, описывали клиническую картину, соответствующую стенокардии

напряжения 1-2 ФК, или предъявляли жалобы на боли в грудной клетке, не соответствующие всем критериям типичной стенокардии, или одышку.

Для типичной стенокардии необходимо наличие всех трех нижеперечисленных признаков одновременно [1, 6]:

- 1) Боль (или дискомфорт) в области грудины, возможно, с иррадиацией в левую руку, спину или нижнюю челюсть, реже – в эпигастральную область, длительностью от 2 до 5 (менее 20) минут; эквивалентами боли могут быть одышка, ощущение тяжести, жжения;
- 2) Вышеописанная боль возникает во время физической нагрузки или выраженного психоэмоционального стресса; эквивалентами физической нагрузки могут быть кризовое повышение АД с увеличением нагрузки на миокард, обильный прием пищи;
- 3) Вышеописанная боль быстро исчезает после прекращения физической нагрузки или через 1-3 минуты после приема нитроглицерина.

При наличии двух из трех вышеперечисленных признаков типичной стенокардии болевой синдром в грудной клетке рассматривается как боль, вероятно, ишемического генеза. Одышка и некоторые другие симптомы могут быть эквивалентами коронарной боли [15].

Оценка тяжести стенокардии осуществлялась в соответствии с канадской классификацией стенокардии [20], согласно которой выделяют 4 ФК:

1 ФК. Обычная для пациента физическая нагрузка не вызывает приступов стенокардии. Стенокардия возникает только при физической нагрузке высокой интенсивности и продолжительности.

2 ФК. Приступы стенокардии возникают при средней физической нагрузке: быстрой ходьбе, после приема пищи, при выходе на холод, ветре, при эмоциональном стрессе, подъеме в гору, по лестнице более чем на один этаж (более 2 пролетов) или в течение нескольких часов после пробуждения.

3 ФК. Приступы стенокардии возникают при незначительной физической нагрузке: ходьбе в среднем темпе до 500 м, при подъеме по лестнице на 1-2 пролета; изредка приступы возникают в покое.

4 ФК. Неспособность к выполнению любой, даже минимальной нагрузки из-за возникновения стенокардии; приступы возникают в покое.

Пациенты, госпитализированные с подозрением на ИБС, описывали один приступ болей, похожий на ангинозный, или предъявляли недавно появившиеся жалобы на боли в грудной клетке, не позволяющие исключить стенокардию, но не соответствующие всем трем критериям типичной стенокардии. У этих пациентов не была зарегистрирована ишемическая динамика на ЭКГ, а повреждение миокарда было исключено на основании анализа крови на в/ч тропонин.

У пациентов без ранее известной ИБС рассчитывали ПТВ коронарного атеросклероза на основании клинической картины, пола и возраста. При известной ИБС данный показатель не рассчитывали, так как он исходно считался высоким.

Помимо ПТВ коронарного атеросклероза, у пациентов с подозрением на ИБС учитывались факторы, модифицирующие ПТВ. Согласно российским клиническим рекомендациям, к ним относятся факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (семейный анамнез, дислипидемия, СД, АГ, курение, ожирение и др.), наличие зубца Q или изменения сегмента ST-T на ЭКГ, дисфункция ЛЖ, положительный результат нагрузочной ЭКГ и кальциноз КА по данным КТА. Все эти факторы модифицируют ПТВ и повышают её, тем самым повышают клиническую вероятность наличия ИБС и риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Отрицательный результат нагрузочной ЭКГ и отсутствие коронарного кальция при КТА (индекс Агатстона=0) снижают ПТВ коронарного атеросклероза и, соответственно, клиническую вероятность наличия ИБС [1, 6].

Включенные в исследование пациенты с подозрением на ИБС имели низкую (5-15%) или промежуточную ($\geq 15\%$) ПТВ коронарного атеросклероза. Учитывая клиническую картину, вероятность тяжелого обструктивного поражения КА у всех больных была невысокой.

Также всем пациентам без ранее известной ИБС, оценивали риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет, используя шкалу SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) [124]. Данная шкала учитывает возраст, пол, курение, уровень систолического АД и общего холестерина. Общая

оценка риска с помощью шкалы SCORE рекомендована людям без сердечно-сосудистых заболеваний, СД, ХБП, семейной гиперхолестеринемии.

Пациенты с известным сердечно-сосудистым заболеванием исходно относились к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов

Основные характеристики	Всего	Пациенты с подозрением на стабильную стенокардию	Пациенты с подозрением на нестабильную стенокардию
Количество пациентов (n, %)	112	75 (67%)	37 (33%)
Средний возраст (M±SD)	61,54±9,86	61,56±10,41	61,48±8,76
Мужчины, n (%)	78 (69,6%)	48 (64,0%)	30 (81,1%)
Женщины, n (%)	34 (30,4%)	27	7
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, n (%)	66 (58,9%)	45 (60,0%)	21 (56,8%)
Артериальная гипертония, n (%)	97 (86,6%)	66 (88,0%)	31 (83,8%)
Дислипидемия/ Недостижение целевого уровня ЛПНП, n (%)	60 (53,6%)	40 (53,3%)	20 (54,1%)
Курение, n (%)	44 (39,3%)	27 (36,0%)	17 (46,0%)

Продолжение таблицы 1

Основные характеристики	Всего	Пациенты с подозрением на стабильную стенокардию	Пациенты с подозрением на нестабильную стенокардию
Сахарный диабет, n (%)	22 (19,6%)	13 (17,3%)	9 (24,3%)
Ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м ²), n (%)	50 (44,6%)	34 (45,3%)	16 (43,2%)
Клиническая картина:*			
-Типичная, n (%)	36 (32,1%)	16 (21,3%)	20 (54,1%)
-Нетипичная, n (%)	76 (67,9%)	59 (78,7%)	17 (46,0%)
<i>Анамнез ИБС: **</i>	53 (47,3%)	35 (46,7%)	18 (48,6%)
-ПИКС и ЧКВ в анамнезе, n (%)	48 (42,9%)	33 (44,0%)	15 (40,5%)
-Плановое ЧКВ в анамнезе, n (%)	5 (4,4%)	2 (2,7%)	3 (8,1%)

Продолжение таблицы 1

Основные характеристики	Всего	Пациенты с подозрением на стабильную стенокардию	Пациенты с подозрением на нестабильную стенокардию
<i>Без коронарного анамнеза:</i>	59 (52,7%)	40 (53,3%)	19 (51,4%)
Низкая ПТВ***, n (%)	7 (6,3%)	5 (6,7%)	2 (5,4%)
Промежуточная ПТВ, n (%)	52 (46,4%)	35 (46,6%)	17 (46,0%)
Высокая ПТВ, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE у пациентов без ССЗ****	44 (39,3%)	29 (38,7%)	15 (40,5%)
Низкий (<1%)	3 (2,7%)	3 (4%)	0 (0%)
Средний (1-4%)	15 (13,4%)	9 (12%)	6 (16,2%)
Высокий (5-9%)	11 (9,8%)	8 (10,7%)	3 (8,1%)
Очень высокий (≥10%)	15 (13,4%)	9 (12%)	6 (16,2%)

*Типичная клиническая картина: стенокардия 1-2 ФК или один ангинозный приступ в покое, без динамики на ЭКГ и повышения уровня в/ч тропонина у пациентов с подозрением на нестабильную стенокардию.

** В группу пациентов с известной ИБС включались пациенты с перенесенным в прошлом ИМ и ЧКВ со стентированием КА, а также пациенты, у которых было выполнено плановое ЧКВ со стентированием КА. Пациентов с перенесенным ИМ без ЧКВ со стентированием КА в данной группе не было.

*** ПТВ коронарного атеросклероза рассчитывалась у пациентов без ранее известной ИБС на основании клинической картины, пола и возраста. У пациентов с известной ИБС ПТВ не рассчитывалась, так как исходно считалась высокой.

**** Риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет рассчитывался на основании шкалы SCORE [124] у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, хронической болезни почек, семейной гиперхолестеринемии.

Примечание: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ПТВ – предтестовая вероятность; ЭКГ – электрокардиограмма; ФК – функциональный класс; ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарная артерия; шкала SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation.

2.4 Дизайн исследования

Исследование было одобрено Этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Все участники подписали информированное добровольное согласие.

За период наблюдения все пациенты прошли стандартное клинико-инструментальное обследование, которое включало в себя ежедневные осмотры, клинические и биохимические анализы крови (в том числе определение уровня в/ч тропонина), ЭКГ, ЭхоКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки.

В течение 3-суток с момента госпитализации проводилась КТА КА, по результатам которой принималось решение о дальнейшей тактике обследования пациентов. При отсутствии стенотического поражения КА более 50% гемодинамически значимый коронарный атеросклероз был исключен. Дальнейшее обследование таких пациентов для исключения микрососудистой стенокардии проводилось по усмотрению лечащего врача и не было включено в протокол данного исследования. В случаях выявления стенозов КА более 85%, поражения ствола ЛКА более 50% или поражения проксимальных сегментов всех трех магистральных артерий более 75% стресс-КТ с ЧПЭС не проводилась, пациенты направлялись на инвазивную КАГ для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения и реваскуляризации миокарда. По современным представлениям, при выявлении стенозов КА более 90% функциональная оценка поражения не требуется, поскольку по данным литературы в таких случаях частота выявления функционально значимых стенозов на основании ФРК приближается к 100% [96, 97], и 90% стеноз является близким к критическому субтотальному поражению КА. В нашем исследовании для отказа от проведения стресс-КТ с ЧПЭС при однососудистом поражении была выбрана степень стеноза более 85% ввиду возможной погрешности при интерпретации результатов КТА для обеспечения безопасности исследования. Учитывая, что стеноз ствола ЛКА более 50% и обструктивное поражение КА со стенозами более 75% трех и более КА является прогностически неблагоприятным, таким пациентам стресс-КТ с ЧПЭС также не проводилась. Предполагалось, что для принятия решения о реваскуляризации миокарда во время инвазивной КАГ будет выполнено определение ФРК_{инв}, если будет недостаточно анатомической оценки КА.

Если по данным КТА были диагностированы стенозы КА средней степени выраженности (50-85%), выполняли стресс-КТ сердца с ЧПЭС по разработанному Омаровым и соавт. протоколу [12-14], который подробно будет описан далее.

Не ранее чем через сутки после стресс-КТ сердца проводили стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой. Результаты обеих нагрузочных проб на выявление преходящей ишемии миокарда сопоставляли между собой. В качестве

референтного метода («золотого стандарта») использовали КАГ с измерением $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$, после чего принималось решение о необходимости реваскуляризации миокарда. Части пациентам с однососудистым поражением коронарного русла на основании данных КТА была построена трехмерная математическая модель КА для расчета неинвазивного ФРК – $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$. Данные $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ сравнивали с данными $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ в выявлении функционально значимых стенозов КА. Дизайн исследования представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание: КТА – компьютерная томографическая ангиография; КА – коронарная артерия; КТ – компьютерная томография; ЧПЭС – чреспищеводная электрокардиостимуляция; стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография; ВЭМ – велоэргометрия; ЛКА – левая коронарная артерия; КАГ – коронароангиография;

ФРК_{ИНВ} – фракционный резерв кровотока, измеренный во время проведения инвазивной коронароангиографии; ФРК_{КТ} – фракционный резерв кровотока, рассчитанный на основании данных компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий.

После контрастного исследования пациентам была рекомендована дополнительная волевическая нагрузка перорально. В некоторых случаях проводилась внутривенная инфузионная терапия, решение о назначении которой принимал лечащий врач. При проведении КТА было использовано 50-70 мг контрастного препарата, в случае выполнения второй фазы исследования (стресс-КТ) дополнительно вводили 50-70 мг контрастного препарата. Контроль уровня креатинина осуществлялся через 24-48 часов. Случаев развития КИН в ходе исследования не зарегистрировано.

Суммарная лучевая нагрузка составила не более 42 мЗв, при необходимости проведения ЧКВ – не более 60 мЗв.

2.5 Методы исследования

2.5.1 Компьютерная томографическая ангиография коронарных артерий с оценкой перфузии миокарда

КТА КА выполняли на 640-срезовом компьютерном томографе (Aquilion 640, Canon, Япония) с внутривенным введением 50-70 мг контрастного препарата (в зависимости от массы тела пациента) со скоростью 5 мл/с при ретроспективной кардиосинхронизации. За 1 оборот рентгеновской трубки, составляющий по времени 0,275 с, одновременно выполнялось 640 томографических срезов толщиной 0,5 мм, без движения стола. Напряжение на рентгеновской трубке составляло 100 кВ при ИМТ <25 кг/м², 120 кВ при ИМТ ≥25 кг/м².

Анализ КА диаметром более 1,5 мм осуществлялся на рабочей станции Vitrea Fx 6.2 (Vital Images, Minnetonka, Minnesota, США) с использованием 19-сегментной модели коронарного русла.

Пациентам без обструктивного коронарного атеросклероза по данным КТА в дальнейшем инвазивную КАГ не проводили, так как КТ КА является валидизированным методом с высокой точностью анатомической оценки характера поражения коронарного русла. Поскольку больным, у которых были выявлены стенозы КА более 50%, проводили КАГ для определения ФРК_{ИНВ}, в этой группе проводился сравнительный анализ данных КТА и КАГ.

Для этого использовали классификацию CAD-RADS 2.0 (Coronary Artery Disease Reporting and Data System), согласно которой выделяют следующие категории поражения коронарного русла по данным КТА [125]:

CAD-RADS 0 – отсутствие атеросклеротического поражения коронарного русла;

CAD-RADS 1 – минимальные изменения коронарного русла, стенозы КА 1-24%;

CAD-RADS 2 – необструктивный коронарный атеросклероз, стенозы КА 25-49%;

CAD-RADS 3 – обструктивный коронарный атеросклероз, стенозы КА 50-69%;

CAD-RADS 4A – стенозы КА 70-99%;

CAD-RADS 4B – стеноз ствола ЛКА >50% или трехсосудистое поражение $\geq 70\%$;

CAD-RADS 5 – окклюзия КА;

CAD-RADS N – неинформативный результат исследования, обструктивный коронарный атеросклероз не может быть исключен.

При выявлении по данным КТА в покое (1-я фаза исследования) стенозов КА 50-85% проводили стресс-КТ сердца (2-я фаза исследования) с ЧПЭС (рис.2) [12-14]. «Во время нахождения пациента на столе компьютерного томографа под контролем параметров 12-канальной ЭКГ и АД инициировали ЧПЭС, начиная с частоты на 20 импульсов в минуту меньше субмаксимальной ЧСС, рассчитанной по формуле: $0,75 \times (220 - \text{возраст пациента})$. В дальнейшем каждую минуту, не прекращая стимуляции, увеличивали частоту ритма на 10 импульсов в минуту в

течение 3 минут до достижения субмаксимальной ЧСС, по минуте на каждой ступени. При возникновении АВ-блокады II степени с периодами Самойлова–Венкебаха внутривенно вводили 1 мг атропина сульфат. Последнюю ступень стимуляции выполняли при максимальной ЧСС в течение 3 мин. Суммарное время стимуляции составляло 6 мин. В конце 6-й минуты стимуляции через периферический венозный катетер начиналось автоматическое введение контрастного вещества, и при достижении его пиковой концентрации в проекции корня аорты одномоментно прекращалась стимуляция и проводилась КТ» [12-14]. Электрокардиостимуляция прекращалась в момент введения контрастного препарата. Мониторинг ЭКГ и АД проводился до сканирования, во время и после исследования.

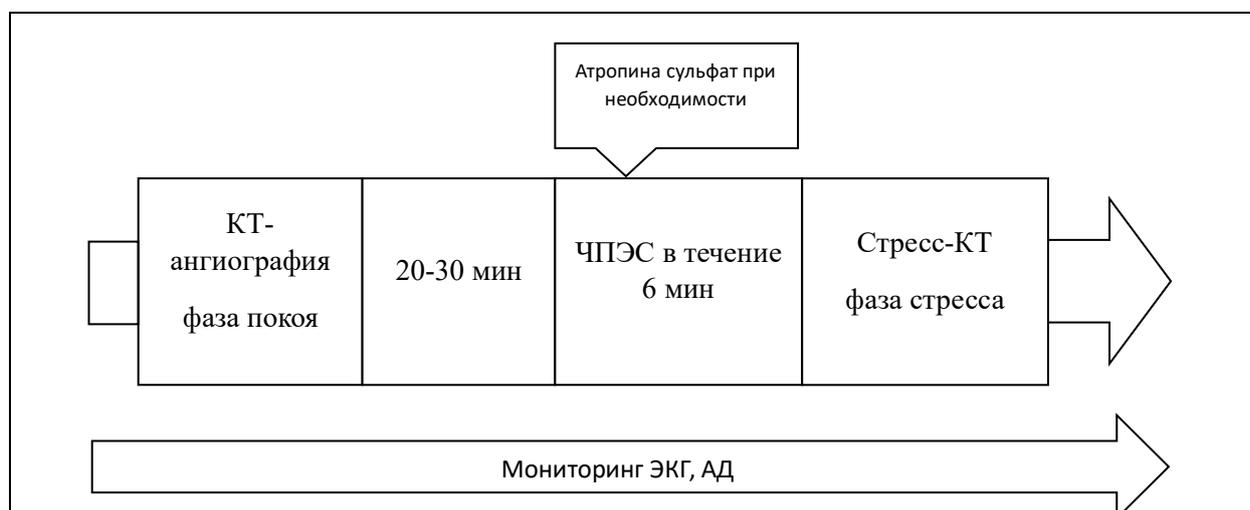


Рисунок 2 – Схема проведения стресс-КТ сердца с ЧПЭС

Примечание: КТА – компьютерная томографическая ангиография; ЧПЭС – чреспищеводная электрокардиостимуляция; ЭКГ – электрокардиография; АД – артериальное давление.

После реконструкции полученных изображений на рабочей станции Vitrea Fx 6.2 выбирали фазу с минимальным количеством артефактов. Контрастирование миокарда ЛЖ в покое и при нагрузке оценивали визуально согласно 17-сегментной модели Американской кардиологической ассоциации [126]. Преходящий дефект перфузии считался достоверным, если на изображениях в фазу стресса в двух и

более смежных сегментах ЛЖ определялась зона пониженной плотности, которая на изображениях в фазу покоя либо не определялась, либо была меньшего размера. Программное обеспечение позволяет проводить автоматическое цветовое картирование миокарда ЛЖ в зависимости от плотности: синяя зона – нет дефекта перфузии; зеленая зона – умеренный дефект перфузии; желтая – умеренно выраженный дефект перфузии; оранжевая зона – выраженный дефект перфузии; красная зона – перфузия отсутствует/инфаркт (рис. 3).

Помимо визуальной оценки дефектов контрастирования миокарда проводили полуколичественный анализ нарушений перфузии. С помощью программного обеспечения измеряли коэффициент трансмуральной перфузии (Transmural Perfusion Ratio – TPR) в каждом сегменте ЛЖ в фазу покоя и фазу стресса. «Пятицветная полярная карта помогает определить выраженность дефекта перфузии с помощью цветового кодирования, основанного на значениях TPR. Для каждого цвета приняты следующие пороговые значения:

- 0 (Синий) – 2,5-0,99 – норма;
- 1 (Зеленый) – 0,99-0,97 – умеренный;
- 2 (Желтый) – 0,97-0,94 – умеренно выраженный;
- 3 (Оранжевый) – 0,94-0,60 – выраженный;
- 4 (Красный) – 0,60-0,20 – перфузия отсутствует/инфаркт» [12-14].

На рис. 3 представлен клинический пример положительного стресс-теста на выявление преходящей ишемии миокарда в бассейне передней нисходящей артерии (ПНА) и в периинфарктной зоне нижней стенки ЛЖ.

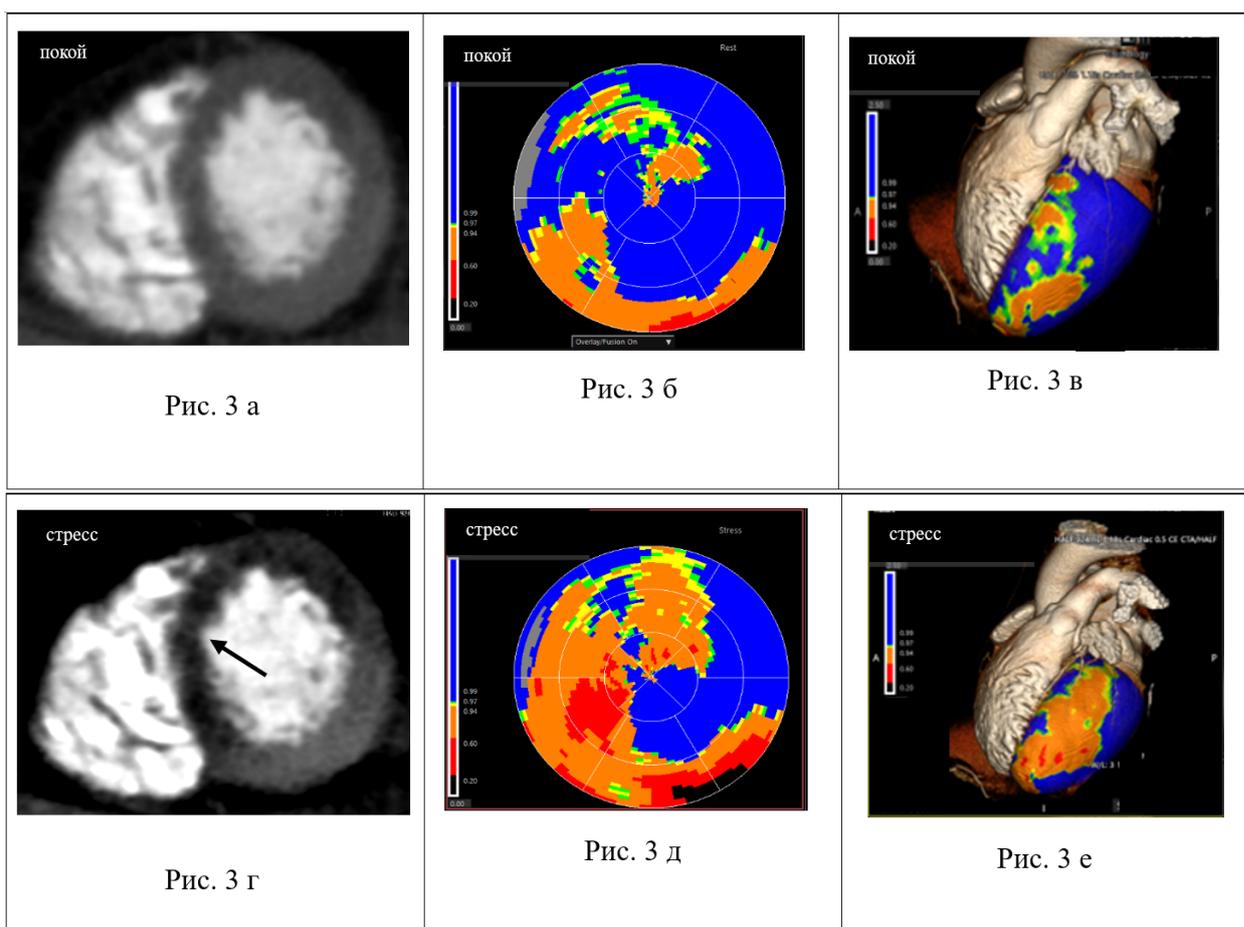


Рисунок 3 – Пример КТ-изображений сердца в покое и при проведении стресс-теста у пациента с ПИКС нижней локализации и стенозом средней степени выраженности ПНА

3 а – Фаза покоя. Мультипланарная реконструкция сердца. Поперечный срез на уровне средних сегментов миокарда ЛЖ. Визуально дефекта перфузии не определяется;

3 б – Фаза покоя. Полярная карта распределения дефектов перфузии. Определяется выраженный дефект перфузии базальных сегментов нижней стенки с переходом на нижние отделы межжелудочковой перегородки (МЖП), соответствующий зоне ИМ (зона оранжевого цвета). Определяется умеренный и умеренно выраженный дефект перфузии передне-перегородочной и верхушечной локализации (зона зелено-желто-оранжевого цвета);

3 в – Фаза покоя. Трехмерная реконструкция сердца, совмещенная с полярной картой. Определяется незначительный дефект перфузии передней стенки и верхушки ЛЖ.

3 г – Фаза стресса. Мультипланарная реконструкция. Поперечный срез на уровне средних сегментов миокарда ЛЖ. Определяется трансмуральный дефект перфузии МЖП и передней стенки ЛЖ (стрелки);

3 д – Фаза стресса. Полярная карта распределения дефектов перфузии. Определяются обширные дефекты перфузии базальных сегментов нижней стенки, всех сегментов МЖП и передней стенки ЛЖ (зоны красно-оранжевого цвета);

3 е – Фаза стресса. Трехмерная реконструкция сердца, совмещенная с полярной картой. Определяется обширный дефект перфузии передней стенки ЛЖ.

Примечание: КТА – компьютерная томографическая ангиография; ИМ – инфаркт миокарда; ПНА – передняя нисходящая артерия; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЛЖ – левый желудочек.

Объем преходящей ишемии миокарда определяли с помощью функции «Defect Score». Для этого на срезах по короткой оси ЛЖ обводили зону дефекта перфузии миокарда, далее автоматически рассчитывался объем дефекта перфузии в процентах по отношению к объему миокарда.

Оценка наличия дефекта перфузии миокарда ЛЖ осуществлялась отдельно с применением качественного (визуального) и полуколичественного анализа. В данной работе не был применен подход одновременного использования качественного и полуколичественного анализа изображений ЛЖ, как, например, в исследовании CORE320 [127]. Это объясняется тем, что качественная оценка дефекта перфузии миокарда, основанная на выявлении дефекта контрастирования (участка миокарда пониженной рентгеновской плотности), является универсальной для всех компьютерных томографов, в то время как при полуколичественном анализе изображений миокарда пороговые значения TPR могут отличаться в зависимости от модели компьютерного томографа (Canon, Siemens) и рабочей станции.

2.5.2 Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой

Стресс-ЭхоКГ с использованием полугоризонтального велоэргометра выполняли на ультразвуковой системе экспертного класса iE 33 (Philips, Германия) по стандартному ступенчатому протоколу велоэргометрии (ВЭМ) [28]. Если пациент принимал нитраты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, то их отменяли за 48-72 часа до исследования. Изначально проводили ЭхоКГ в покое из стандартных позиций (парастернальный доступ: по короткой и длинной осям ЛЖ; апикальный доступ: четырехкамерная, двухкамерная и трехкамерная позиции), после чего начинали стресс-тест. Начальная нагрузка составляла 25 Вт с дальнейшим приростом нагрузки каждые 2-3 минуты на 25 Вт. Мониторинг ЭКГ проводился в течение всего исследования, АД измеряли на каждой ступени исследования. Критериями прекращения пробы являлись: достижение субмаксимальной ЧСС (80% от максимальной ЧСС, рассчитанной в зависимости от возраста и пола); появление ишемической динамики на ЭКГ; появление новых или усугубление исходных зон нарушения локальной сократимости; боль в груди; плохая переносимость исследования; мышечная усталость; тяжелая АГ (АД – 220/120 мм рт.ст.) или симптомная артериальная гипотензия; появление нарушений ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, пароксизм ФП, частая желудочковая экстрасистолия, другие сложные желудочковые нарушения ритма) [28]. ЭхоКГ повторно проводили на пике нагрузки, а при необходимости – на промежуточных ступенях исследования.

Оценка локальной сократимости основывалась на 17-сегментной модели Американской кардиологической ассоциации [126], исключая верхушку ЛЖ. Сократимость каждого из 16 сегментов оценивали по 4-балльной шкале: 1 – нормокинез, 2 – гипокинез, 3 – акинез, 4 – дискинез. Проба на выявление преходящей ишемии считалась положительной при возникновении нарушений сократительной функции миокарда ЛЖ, как минимум, в двух смежных сегментах. Оценка данных стресс-ЭхоКГ осуществлялась двумя специалистами.

Ниже представлены типичные зоны кровоснабжения магистральных КА по сегментам ЛЖ (рис.4). Бассейны кровоснабжения правой коронарной артерии (ПКА), ПНА и огибающей артерии (ОА) могут различаться среди пациентов в зависимости от коронарной анатомии и типа кровоснабжения миокарда, что учитывалось при определении симптом-связанной артерии [28].

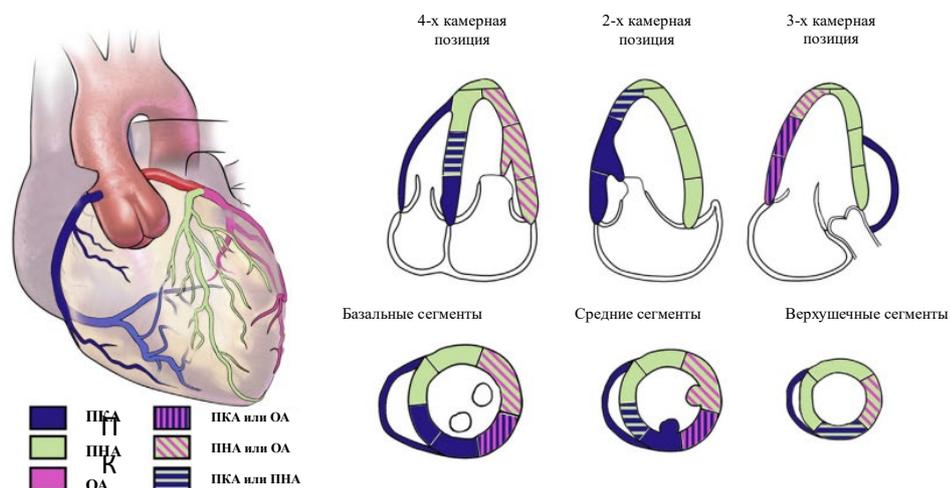


Рисунок 4 – Типичные зоны кровоснабжения ПКА, ПНА, ОА

Рисунок адаптирован из Lang и соавт. [128].

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

2.5.3 Коронароангиография с измерением фракционного резерва кровотока

Инвазивную КАГ проводили лучевым доступом на установке Allura Xper FD-10. Для достижения максимальной дилатации эпикардиальных артерий и измерения $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ интракоронарно вводили нитроглицерин (250 мкг). После этого датчик подводили к кончику направляющего катетера для измерения давления в проксимальной части коронарного русла. Далее внутрисосудистый датчик заводили не менее, чем на 2 см дистальнее целевого стеноза. С целью достижения максимальной гиперемии интракоронарно вводили папаверин: для ЛКА – 12 мг, для ПКА – 8 мг. После этого измеряли $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$. Побочных эффектов на введение

папаверина отмечено не было. Показатель $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ рассчитывали как отношение среднего коронарного давления за местом стеноза к среднему аортальному давлению. Значение $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}} \leq 0,8$ указывало на функциональную значимость стеноза КА.

2.5.4 Построение модели фракционного резерва кровотока на основании данных компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий

Данные КТА, которые представляют собой томографические срезы в виде последовательности параллельных сечений тела пациента в области сердца, записывали на дисковой носитель в формате DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine). Именно в таком виде результаты КТА являются основой для создания трехмерной расчетной модели КА.

Процедура определения $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ включает в себя несколько этапов. После получения поперечных изображений сердца и КА строится анатомическая трехмерная модель коронарного русла по данным КТА. Далее создается вычислительная сетка артерий для гидродинамических расчетов, и определяются характеристики кровотока на основе метода конечных объемов гидродинамической модели. В итоге создается трехмерная сетка с цветовой кодировкой корня аорты и КА в зависимости от значений $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ [8].

Последовательность построения геометрической модели КА представлена на рисунке 5. Затем с помощью отечественного программного комплекса FlowVision [129] осуществляется автоматическое моделирование гемодинамики в КА и расчет $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$.

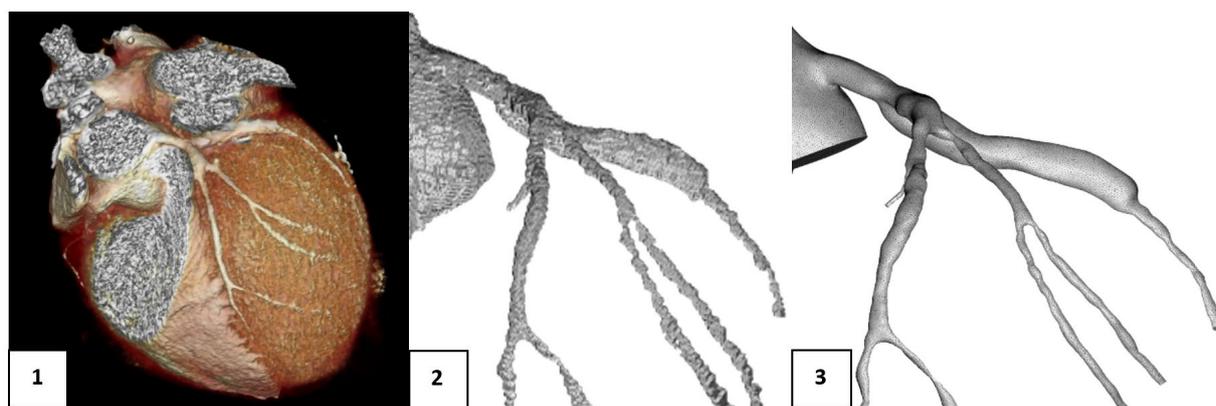


Рисунок 5 – Последовательность построения геометрии КА, собственное наблюдение:

1 – трехмерная реконструкция КТ-изображений сердца, 2 – трехмерная математическая модель КА, 3 – полуавтоматическое сглаживание контуров КА.

Примечание: КА – коронарная артерия; КТ – компьютерная томография.

2.6 Статистический анализ

Математическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы MedCalc 22.021.

Описательная статистика непрерывных количественных данных при распределении параметров, близкому к нормальному, была представлена в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$), в случае наличия существенного отклонения от нормального распределения использовали медиану (Me) и значения 25% нижнего и 75% верхнего квартилей (Q) – [25%; 75%]. Для сравнения качественных и порядковых переменных использовался критерий Пирсона χ^2 (кси-квадрат) или точный критерий Фишера.

Для стресс-КТ сердца и стресс-ЭхоКГ рассчитывались операционные характеристики диагностического теста. Чувствительность, специфичность, диагностическая точность, ПЦПР и ПЦОР оценивались по отношению к показателю $ФРК_{инв} \leq 0,8$ в качестве метода «золотого стандарта». Чувствительность определялась как доля лиц с положительным результатом теста

(выявление преходящего дефекта перфузии по данным стресс-КТ сердца или выявление зон нарушения локальной сократимости по данным стресс-ЭхоКГ) среди лиц с изучаемым заболеванием (с гемодинамически значимым стенозом КА по данным ФРК_{ИНВ}). Специфичность определялась как доля лиц с отрицательным результатом теста среди лиц без изучаемого заболевания. Диагностическая точность рассчитывалась как отношение истинных результатов к общему числу исследований. ПЦПР определялась как вероятность наличия заболевания при положительном результате теста, ПЦОР – как вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста.

Ниже представлены формулы расчета операционных характеристик диагностического теста:

Чувствительность = $\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%$,

Специфичность = $\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\%$,

Диагностическая точность = $(\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100\%$,

ПЦПР = $\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП}) \times 100\%$,

ПЦОР = $\text{ИО} / (\text{ЛО} + \text{ИО}) \times 100\%$,

где ИП – истинно положительный результат, ИО – истинно отрицательный результат, ЛП – ложно положительный результат, ЛО – ложно отрицательный результат.

Анализ сопоставимости стресс-КТ сердца и стресс-ЭхоКГ с расчетом индекса Коэна проводился для изучения согласованности двух функциональных проб в выявлении преходящей ишемии в зоне кровоснабжения симптом-связанной КА и определения показаний к реваскуляризации миокарда. Формула для расчета индекса Коэна:

$$k = (p_o - p_e) / (1 - p_e),$$

где p_o – относительно наблюдаемая согласованность между методами, p_e – гипотетическая вероятность случайного совпадения.

Каждое значение индекса Коэна соответствует определенной степени согласованности (сопоставимости) методов (табл.2).

Таблица 2 – Соответствие значений индекса Коэна степени согласованности (сопоставимости) методов

Значение индекса Коэна	Степень согласованности методов
< 0,20	низкая
0,21-0,40	удовлетворительная
0,41-0,60	умеренная
0,61-0,80	хорошая
0,81-1,00	очень хорошая

Корреляционный анализ между показателями ФРК_{ИНВ} и ФРК_{КТ} проводился с помощью получения параметрического коэффициента корреляции Пирсона (r) и построения графика корреляционного анализа. Принята следующая классификация силы корреляции в зависимости от значения коэффициента корреляции r , где $|r| \leq 0,25$ – слабая корреляция; $0,25 < |r| < 0,75$ – умеренная корреляция; $|r| \geq 0,75$ – сильная корреляция.

При оценке статистической значимости полученных результатов рассчитывали p -value, значение $p < 0,05$ являлось статистически значимым. Также для коэффициента корреляции определяли 95% ДИ. Это означает, что с вероятностью 95% истинное значение коэффициента корреляции находится в рассчитанных границах.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ результатов компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий

Среди 112 включенных в исследование пациентов у 33 человек (29,5%) стенозов КА более 50% не было, у 71 (63,4%) – выявлены стенозы КА средней степени выраженности (50-85%), у 8 (7,1%) – диагностировано тяжелое поражение коронарного русла (стеноз КА >85%, поражение ствола ЛКА >50%, стенозы проксимальных сегментов всех трех магистральных КА >75%). (рис.6).

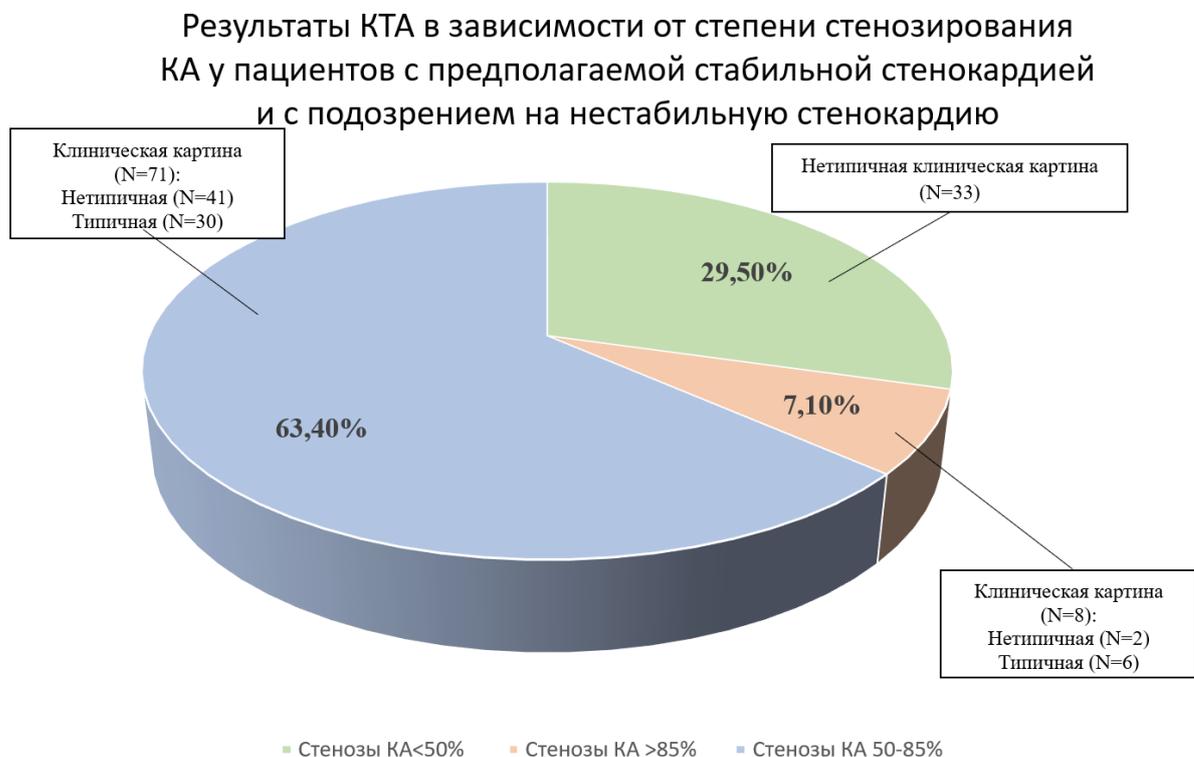


Рисунок 6 – Результаты КТА КА у пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией и с подозрением на нестабильную стенокардию (N=112)

Примечание: КТА – компьютерная томографическая ангиография; КА – коронарная артерия.

У 59 пациентов без известного коронарного анамнеза в 50,8% случаев КТА не выявила стенозы КА более 50%, в 39% – диагностированы стенозы КА средней степени выраженности (50-85%), в 10,2% – обнаружено тяжелое поражение коронарного русла (рис.7).

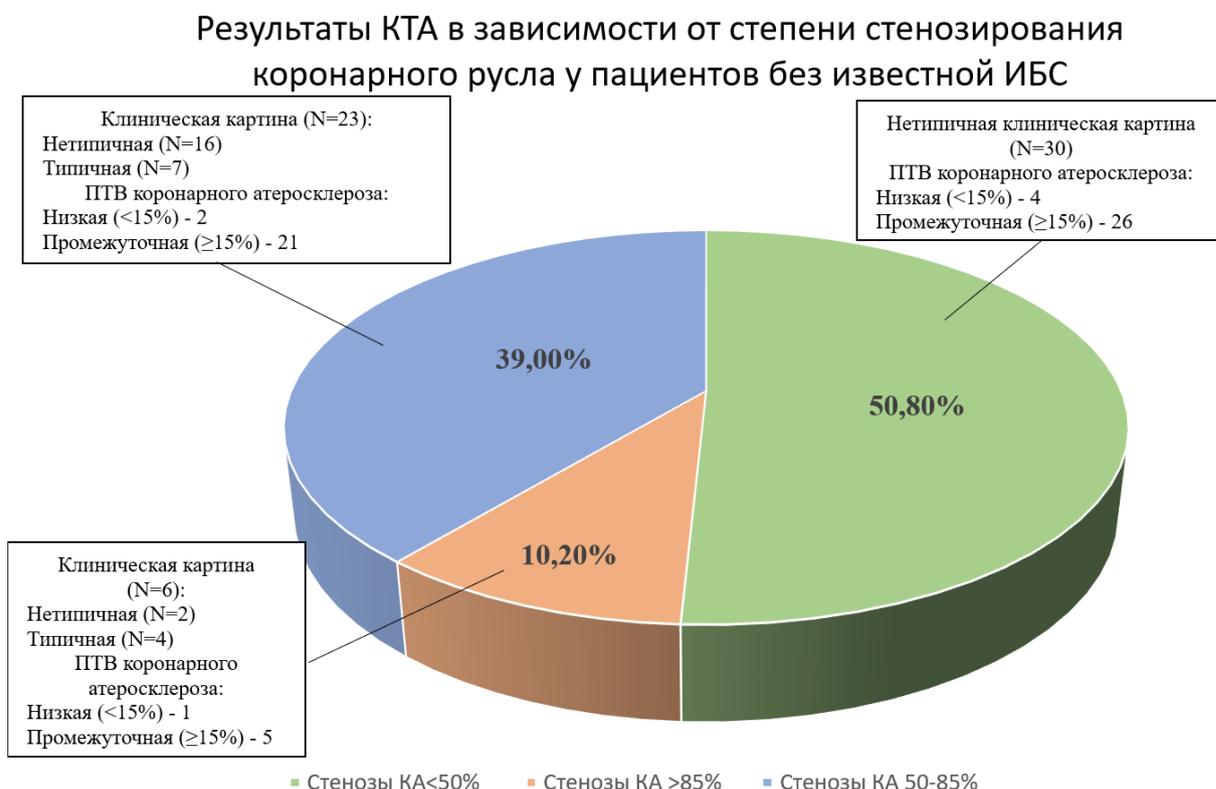


Рисунок 7 – Результаты КТА КА у пациентов без известной ИБС

Примечание: КТА – компьютерная томографическая ангиография; КА – коронарная артерия.

С подозрением на ИС в исследование были включены 37 пациентов. Среди 8 пациентов с тяжелым поражением коронарного русла 6 пациентов были без ранее известной ИБС и госпитализированы с подозрением на «ОКС без подъема сегмента ST» с низким риском кардиальных событий.

Всем больным без известной ИБС до проведения КТА КА оценивали ПТВ коронарного атеросклероза. Распределение пациентов в зависимости от степени стенозирования КА и значений ПТВ представлено на рисунке 8.

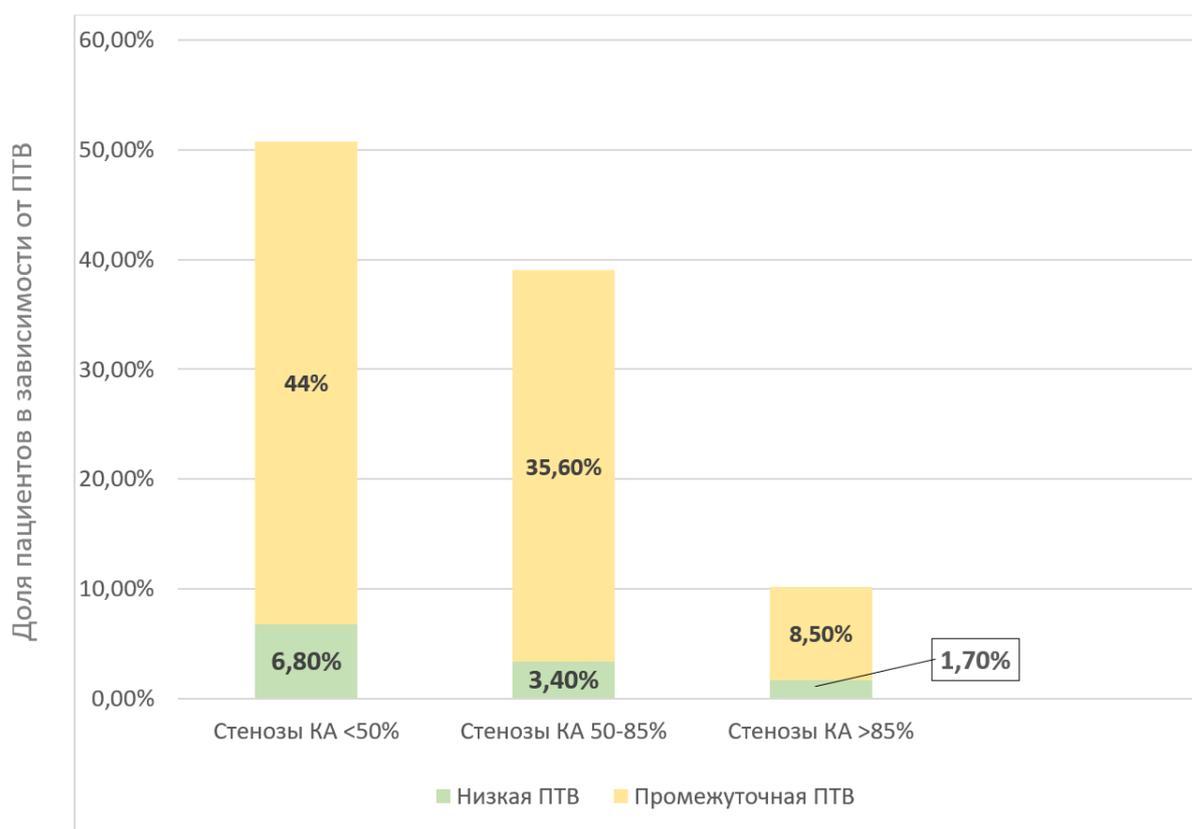


Рисунок 8 – Распределение пациентов без известной ИБС (n=59) в зависимости от степени стенозирования КА и значений ПТВ коронарного атеросклероза

Примечание: КА – коронарная артерия; ПТВ – предтестовая вероятность коронарного атеросклероза.

У пациентов с обструктивным коронарным атеросклерозом (n=79) результаты КТА распределяли по степени стенозирования КА в соответствии с классификацией CAD-RADS 2.0 [125] и в дальнейшем сопоставляли с данными инвазивной КАГ (таблица 3). Поскольку в проведенном нами исследовании инвазивную КАГ выполняли пациентам со стенозами КА более 50%, распределение в зависимости от степени поражения коронарного русла начиналось с категории CAD-RADS 3 (стенозы КА 50-69%): CAD-RADS 3 (стенозы КА 50-69%) – 22 пациента (27,9%), CAD-RADS 4A (стенозы КА 70-99%) – 55 (69,6%), CAD-RADS 4B (стеноз ствола ЛКА >50% или трехсосудистое поражение КА

$\geq 70\%$) – 2 (2,5%). Пациентов с окклюзией КА (категория CAD-RADS 5) в нашем исследовании не было.

Во всех случаях наблюдалось совпадение результатов КТА и КАГ в пределах одной категории поражения коронарного русла.

Таблица 3 – Сравнение результатов КТА и КАГ в определении степени обструктивного поражения коронарных артерий

Категория поражения коронарного русла по классификации CAD-RADS 2.0	КТА	КАГ
CAD-RADS 3 Стеноз КА 50-69%, n	22	22
CAD-RADS 4A Стеноз КА 70-99%, n	55	55
CAD-RADS 4B Стеноз ствола ЛКА >50% или трехсосудистое поражение КА $\geq 70\%$, n	2	2

Примечание: КТА – компьютерная томографическая ангиография; КАГ – коронароангиография; КА – коронарная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия; CAD-RADS – Coronary Artery Disease Reporting and Data System [125].

3.2 Оценка диагностической точности компьютерной томографии сердца в сочетании со стресс-тестом с чреспищеводной электрокардиостимуляцией по отношению к инвазивно измеренному фракционному резерву кровотока в качестве «золотого стандарта» у пациентов с подозрением на стенокардию

Выявленные стенозы КА в диапазоне 50-85% служили основанием для проведения стресс-КТ сердца с ЧПЭС. Локализация стенозов средней степени выраженности представлена в таблице 4. В группе пациентов, включенных в наше исследование, больше всего стенозов КА в диапазоне 50-85% выявлено в ПНА.

Таблица 4 – Локализация стенозов КА средней степени выраженности (50-85%)

Изучаемая КА	Всего (n=71)
ПНА, n (%)	42 (59,2%)
ДА, n (%)	2 (2,8%)
ОА, n (%)	12 (16,9%)
АТК, n (%)	7 (9,9%)
ПКА, n (%)	8 (11,2%)

Примечание: КА – коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ДА – диагональная артерия; ОА – огибающая артерия; АТК – артерия тупого края; ПКА – правая коронарная артерия.

Не всем пациентам со стенозами КА средней степени выраженности после проведения КТА была выполнена вторая фаза исследования – стресс-КТ сердца с ЧПЭС. В 11 случаях ЧПЭС провести не удалось по следующим причинам: у 4 пациентов – из-за выраженного рвотного рефлекса, у 3 пациентов – ввиду индуцированных наджелудочковых нарушений ритма и проводимости сердца, у 4 пациентов – из-за плохой переносимости исследования и отказа от него.

Таким образом, в окончательный анализ результатов стресс-КТ сердца с ЧПЭС включено 60 пациентов со стенозами КА 50-85%.

Перфузия миокарда в покое и на фоне стресс-теста оценивалась визуально (выявление дефекта контрастирования миокарда) и полуколичественно (определение коэффициента трансмуральной перфузии – TPR). Во всех случаях преходящие дефекты перфузии миокарда во время фазы стресса соответствовали зоне кровоснабжения изучаемой КА.

Всем пациентам со стенозами КА средней степени выраженности, которые прошли полный протокол исследования, в дальнейшем была оценена функциональная значимость стенозов КА путем измерения ФРК_{ИНВ}.

При визуальной оценке у 19 из 20 пациентов с выявленным дефектом перфузии миокарда ФРК_{ИНВ} был менее 0,8. У 30 из 40 пациентов без дефекта перфузии ФРК_{ИНВ} был более 0,8. Ложноотрицательные результаты наблюдались в 10 случаях, ложноположительный результат зарегистрирован у одного пациента (таблица 5).

Таблица 5 – Сопоставимость результатов визуальной оценки перфузии миокарда по данным стресс-КТ сердца с ЧПЭС и данных ФРК_{ИНВ}

Стресс-КТ \ ФРК _{ИНВ}	≤0,8	>0,8
Есть дефект перфузии, n	19	1
Нет дефекта перфузии, n	10	30

Примечание: КТ – компьютерная томография; ЧПЭС – чреспищеводная электрокардиостимуляция; ФРК_{ИНВ} – фракционный резерв кровотока, измеренный во время проведения инвазивной коронароангиографии.

Показатели диагностической точности визуальной оценки перфузии миокарда по данным стресс-КТ сердца с ЧПЭС в определении функционально значимых стенозов КА (чувствительность, специфичность, ПЦПР, ПЦОР и общая

диагностическая точность) рассчитывались по отношению к $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}} \leq 0,8$ и представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели диагностической точности визуальной оценки перфузии миокарда по данным стресс-КТ сердца с ЧПЭС по отношению к $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}} \leq 0,8$ в выявлении функционально значимых стенозов КА

Показатель диагностической точности	Значение, %
Чувствительность	65,52 [45,67; 82,06]
Специфичность	96,77 [83,30; 99,92]
Прогностическая ценность положительного результата	95,0 [73,07; 99,25]
Прогностическая ценность отрицательного результата	75,0 [64,40; 83,26]
Общая диагностическая точность	81,67 [69,56; 90,48]

При полуколичественном анализе нарушений перфузии миокарда значение $\text{TPR} \leq 0,99$ указывало на наличие дефекта перфузии.

У 14 из 21 пациента с $\text{TPR} \leq 0,99$ $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ был менее 0,8. У 24 из 39 пациентов с $\text{TPR} > 0,99$ $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ был более 0,8. Ложноотрицательные результаты наблюдались в 15 случаях, ложноположительные – в 7 случаях (таблица 7).

Таблица 7 – Сопоставимость результатов полуколичественного анализа нарушений перфузии миокарда по данным стресс-КТ сердца с ЧПЭС и данных ФРК_{ИНВ}

Стресс-КТ \ ФРК _{ИНВ}	≤0,8	>0,8
TPR ≤0,99, n	14	7
TPR >0,99, n	15	24

Примечание: КТ – компьютерная томография; ЧПЭС – чреспищеводная электрокардиостимуляция; ФРК_{ИНВ} – фракционный резерв кровотока, измеренный во время проведения инвазивной коронароангиографии; TPR – transmural perfusion ratio – коэффициент трансмуральной перфузии.

Показатели диагностической точности полуколичественного анализа нарушений перфузии миокарда по данным стресс-КТ сердца с ЧПЭС (чувствительность, специфичность, ПЦПР, ПЦОР и общая диагностическая точность) рассчитывались по отношению к ФРК_{ИНВ} ≤0,8 и представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Показатели диагностической точности полуколичественного анализа нарушений перфузии миокарда по данным стресс-КТ сердца с ЧПЭС по отношению к $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}} \leq 0,8$

Показатель диагностической точности	Значение, %
Чувствительность	48,28 [29,45; 67,47]
Специфичность	77,42 [58,90; 90,41]
Прогностическая ценность положительного результата	66,67 [48,51; 80,94]
Прогностическая ценность отрицательного результата	61,54 [51,76; 70,47]
Общая диагностическая точность	63,33 [49,90; 75,41]

Согласно представленным данным, показатели диагностической точности при визуальной оценке оказались лучше, чем при полуколичественном анализе нарушений перфузии миокарда, поэтому для дальнейшего анализа и сравнения со стресс-ЭхоКГ нами был выбран метод визуальной оценки дефектов перфузии миокарда.

Корреляционный анализ показал умеренную и статистически значимую связь между степенью стеноза КА и выраженностью преходящего дефекта перфузии миокарда по данным TPR (рис.9). Коэффициент корреляции Пирсона составил - 0,46: чем больше степень стеноза КА, тем меньше значение TPR (95% ДИ: -0,6423 – -0,2382, P=0,0002).

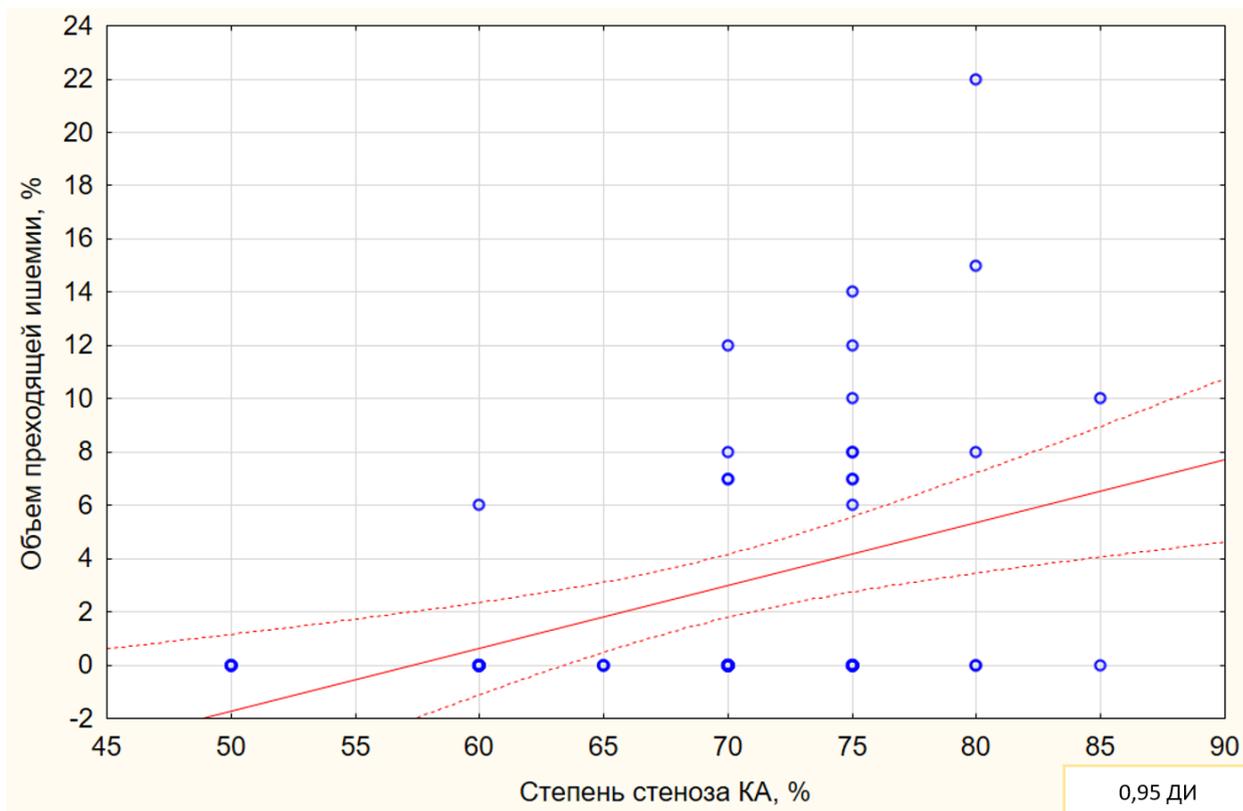


Рисунок 9 – График корреляционного анализа степени стенозирования КА и значения TPR у пациентов со стенозами КА 50-85%

Примечание: КА – коронарная артерия; TPR – Transmural Perfusion Ratio (коэффициент трансмуральной перфузии), ДИ – доверительный интервал.

Также оценивалась взаимосвязь степени стеноза КА и объема преобладающей ишемии миокарда (рис.10). Корреляционный анализ показал умеренную и статистически значимую взаимосвязь двух величин.

Коэффициент корреляции Пирсона составил +0,41: чем больше степень стеноза КА, тем больше объем преходящего дефекта перфузии миокарда (95% ДИ: 0,1750-0,6019, $P=0,0011$).

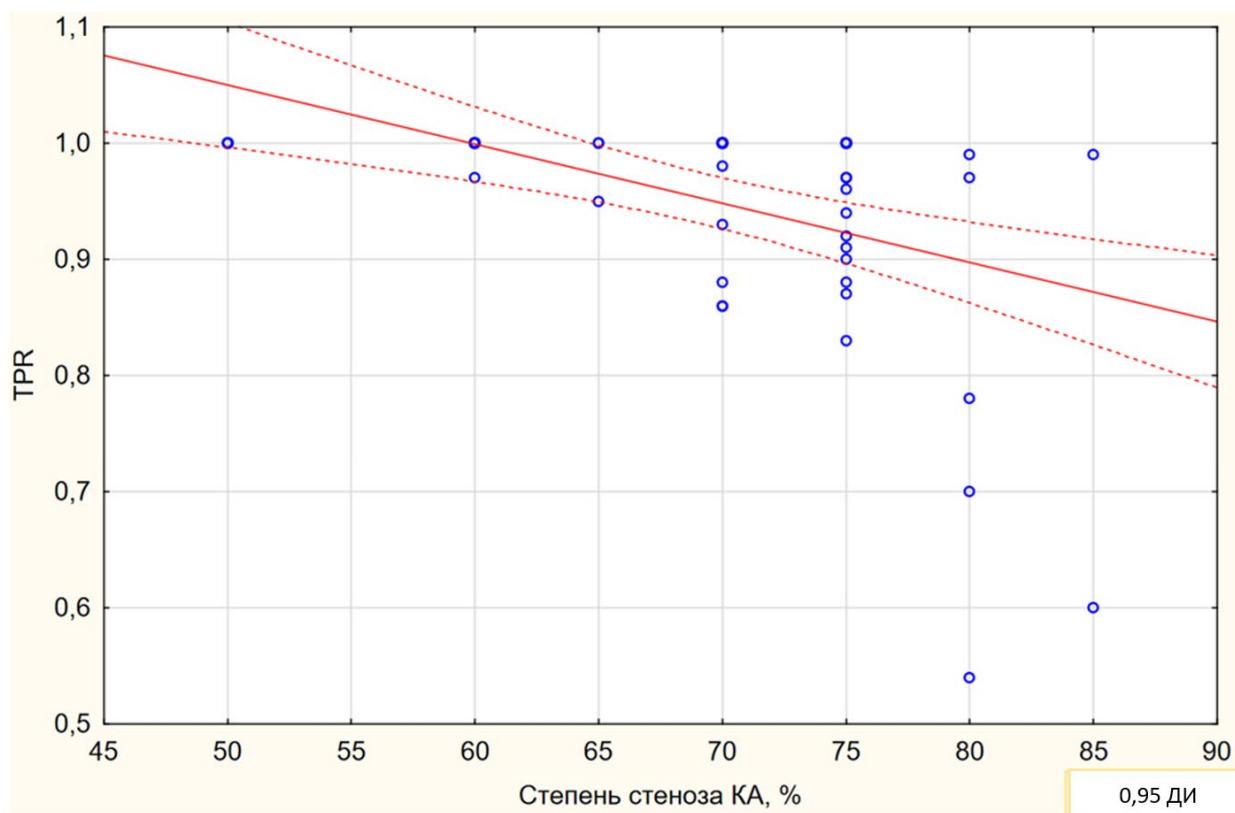


Рисунок 10 – График корреляционного анализа степени стенозирования КА и объема преходящей ишемии миокарда у пациентов со стенозами КА 50-85%

Примечание: КА – коронарная артерия, ДИ – доверительный интервал.

Кроме того, изучалась взаимосвязь между показателями ФРК_{ИНВ} и выраженностью преходящего дефекта перфузии миокарда и показателями ФРК_{ИНВ} и объемом преходящей ишемии миокарда.

Корреляционный анализ показал умеренную и статистически значимую связь между значениями ФРК_{ИНВ} и выраженностью преходящего дефекта перфузии миокарда по данным TPR (рис.11). Коэффициент корреляции Пирсона составил 0,52 (95% ДИ: 0,3061 – 0,6834, $P < 0,0001$).

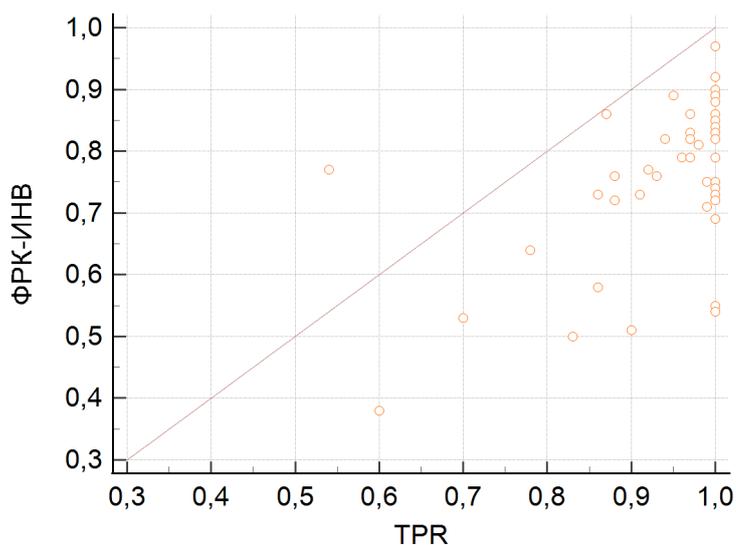


Рисунок 11 – График корреляционного анализа показателей ФРК_{ИНВ} и значений TPR у пациентов со стенозами КА 50-85%

Примечание: ФРК_{ИНВ} – фракционный резерв кровотока, измеренный во время проведения инвазивной коронароангиографии; TPR – Transmural Perfusion Ratio (коэффициент трансмуральной перфузии).

Между значениями ФРК_{ИНВ} и объемом стресс-индуцируемой ишемии миокарда так же наблюдается статистически значимая взаимосвязь умеренной силы (рис.12). Коэффициент корреляции Пирсона составил -0,5: чем меньше значение ФРК_{ИНВ}, тем больше объем переходящей ишемии (95% ДИ: -0,6646 – -0,2746, P=0,0001).

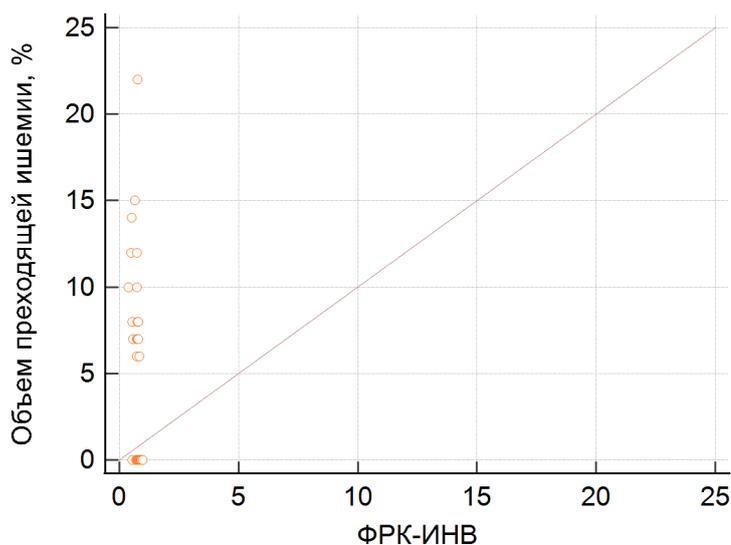


Рисунок 12 – График корреляционного анализа показателей ФРК_{ИНВ} и объема преходящей ишемии миокарда у пациентов со стенозами КА 50-85%

Примечание: ФРК_{ИНВ} – фракционный резерв кровотока, измеренный во время проведения инвазивной коронароангиографии.

3.3 Сравнительный анализ результатов компьютерной томографии сердца со стресс-тестом с чреспищеводной электрокардиостимуляцией и данных стресс-эхокардиографии с велоэргометрией

Для сравнительного анализа результатов стресс-КТ сердца с ЧПЭС в выявлении функционально значимых стенозов КА нами был выбран метод стресс-ЭхоКГ с ВЭМ, как наиболее доступный и распространенный в повседневной клинической практике.

Показатели диагностической точности стресс-ЭхоКГ с ВЭМ в определении функционально значимых стенозов КА (чувствительность, специфичность, ПЦПР, ПЦОР и общая диагностическая точность) рассчитывались по отношению к ФРК_{ИНВ} $\leq 0,8$ и представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Показатели диагностической точности стресс-ЭхоКГ с ВЭМ в определении функционально значимых стенозов КА по отношению к $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}} \leq 0,8$

Показатель диагностической точности	Значение, %
Чувствительность	62,07 [42,26; 79,31]
Специфичность	100,0 [88,78; 100,0]
Прогностическая ценность положительного результата	100,0 [81,47; 100,0]
Прогностическая ценность отрицательного результата	73,81 [63,89; 81,78]
Общая диагностическая точность	81,67 [69,56; 90,48]

Сравнительный анализ результатов стресс-КТ сердца с ЧПЭС и стресс-ЭхоКГ с ВЭМ проводился среди 60 пациентов, которые прошли полный протокол исследования.

У 15 из 20 пациентов с дефектом перфузии миокарда по данным стресс-КТ сердца определялись участки гипокинеза по данным стресс-ЭхоКГ. Во всех случаях зоны дефекта контрастирования миокарда соответствовали участкам гипокинеза. У 37 из 40 пациентов без дефекта перфузии миокарда по данным стресс-КТ сердца зон преходящего нарушения локальной сократимости по данным стресс-ЭхоКГ не определялось.

У 8 пациентов отмечалось расхождение результатов двух методов.

Сравнительный анализ показал хорошую сопоставимость стресс-КТ сердца с ЧПЭС и стресс-ЭхоКГ с ВЭМ, индекс Коэна составил 0,7 (таблица 10).

Таблица 10 – Сопоставимость результатов стресс-КТ сердца и стресс-ЭхоКГ у пациентов со стенозами КА средней степени выраженности (n=60)

Стресс-ЭхоКГ с ВЭМ Стресс-КТ с ЧПЭС	Положительная проба, n	Отрицательная проба, n
Положительная проба, n	15	5
Отрицательная проба, n	3	37

Примечание: КТ – компьютерная томография; стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография; КА – коронарная артерия; ВЭМ – велоэргометрия; ЧПЭС – чреспищеводная электрокардиостимуляция.

Как было отмечено ранее, во всех случаях преходящие дефекты перфузии миокарда при проведении стресс-КТ сердца с ЧПЭС соответствовали зоне кровоснабжения симптом-связанной КА.

Преходящие нарушения локальной сократимости во время выполнения стресс-ЭхоКГ с ВЭМ так же соответствовали зоне кровоснабжения симптом-связанной КА.

Для изучения влияния степени стенозирования КА на выявление преходящей ишемии миокарда по данным функциональных тестов стенозы КА средней степени выраженности (50-85%) подразделялись на подгруппы: 50-69% и 70-85%.

Положительная проба на выявление преходящей ишемии миокарда чаще наблюдалась у пациентов со стенозами КА в диапазоне 70-85% как по данным стресс-КТ сердца с ЧПЭС (30% в подгруппе 70-85% против 3,3% в подгруппе 50-69%, $P=0,05$), так и по данным стресс-ЭхоКГ с ВЭМ (26,7% в подгруппе 70-85% против 3,3% в подгруппе 50-69%, $P=0,05$).

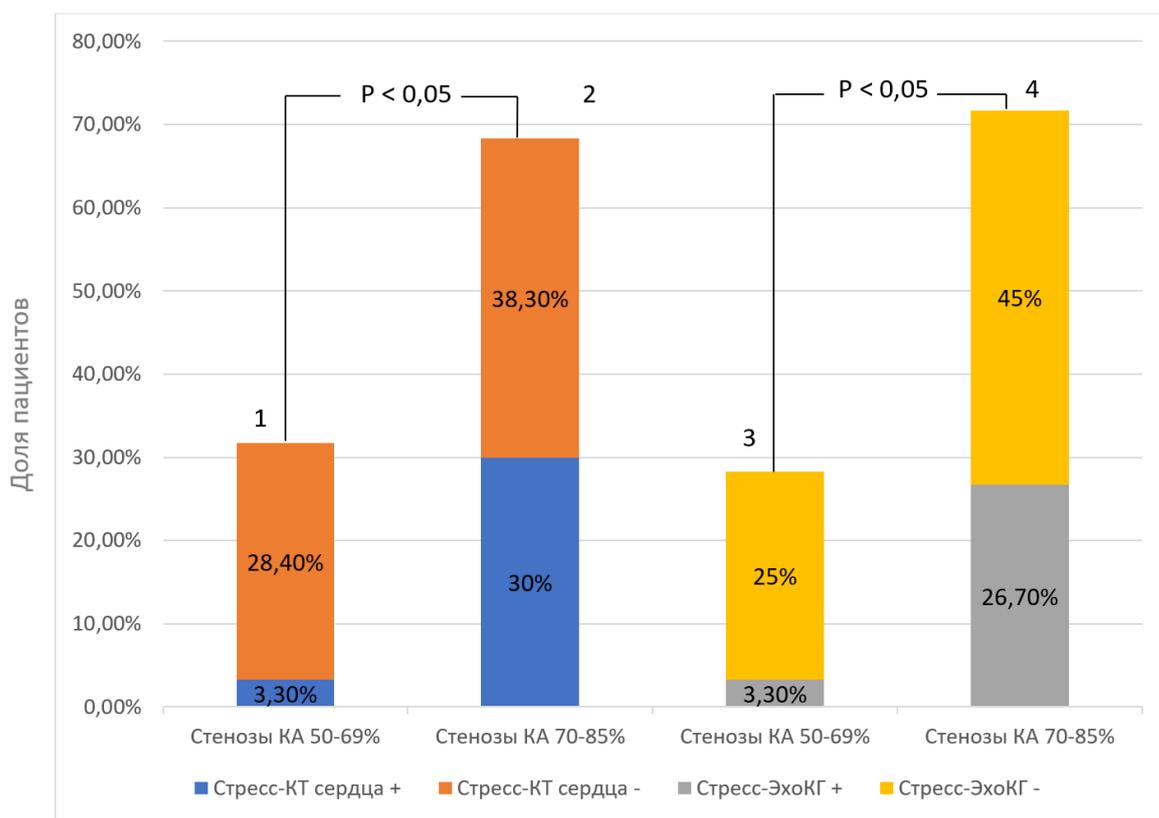


Рисунок 12 – Распределение результатов нагрузочных тестов в зависимости от степени стенозирования КА у пациентов со стенозами КА 50-85%

Примечание: КА – коронарная артерия; КТ – компьютерная томография; стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография.

Результаты стресс-КТ сердца с ЧПЭС и стресс-ЭхоКГ с ВЭМ (оба теста положительные или оба теста отрицательные) у 60 пациентов были проанализированы по отношению к ФРК_{ИНВ} (рис.13). У 15 (25%) пациентов с положительными результатами обоих функциональных тестов на выявление преходящей ишемии миокарда был значимый ФРК_{ИНВ} ($\leq 0,8$). У 37 (61,7%) больных

нагрузочные пробы не выявили преходящую ишемию миокарда, в 40% случаев значения ФРК_{ИНВ} были более 0,8, а в 21,7% случаев отрицательные результаты обоих стресс-тестов наблюдались при ФРК_{ИНВ} ≤ 0,8, причем стенозы КА у данных пациентов находились в диапазоне 60-75%.

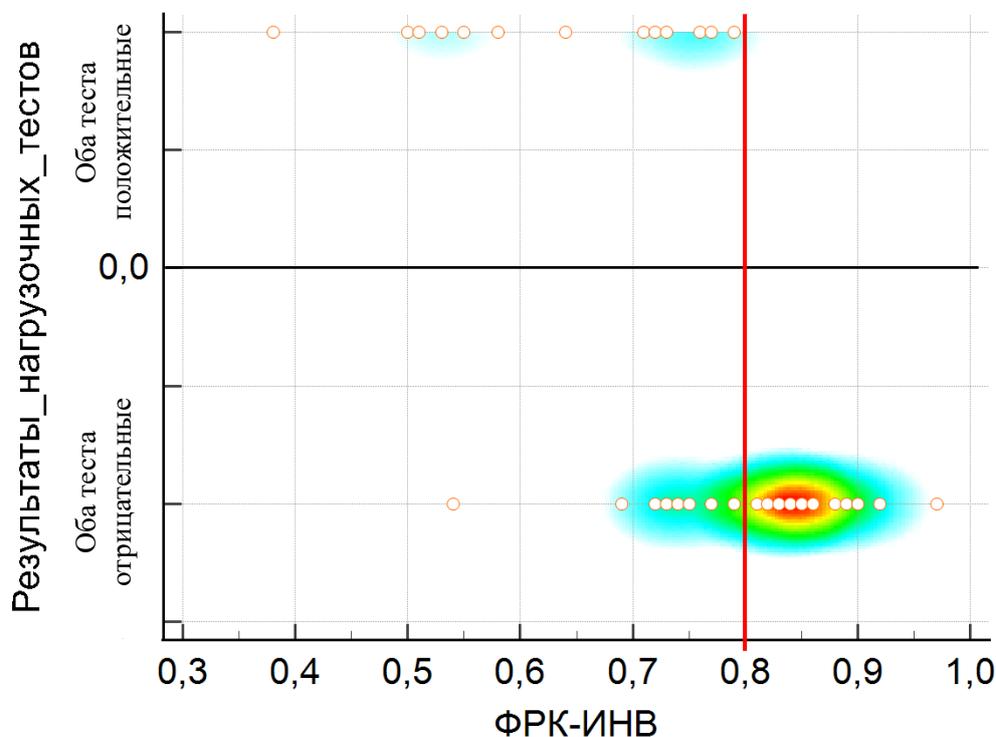


Рисунок 13 – Распределение результатов нагрузочных тестов по отношению к ФРК_{ИНВ} у пациентов со стенозами КА 50-85%

Примечание: ФРК_{ИНВ} – фракционный резерв кровотока, измеренный во время проведения инвазивной коронароангиографии; КА – коронарная артерия.

У 8 (13,3%) человек с расхождениями в результатах функциональных проб (один тест – положительный, второй – отрицательный) были получены значения ФРК_{ИНВ} как равные или менее 0,8 (6 человек), так и более 0,8 (2 человека). Результаты обследования и лечения вышеуказанных пациентов представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Данные обследования и лечения пациентов со стенозами КА 50-85% и расхождениями в результатах функциональных неинвазивных тестов

Пациент	Стресс-КТ сердца с ЧПЭС	Стресс-ЭхоКГ с ВЭМ	Изучаемая КА	Степень стеноза КА	Значение ФРК _{инв}	Лечение
№1	отрицательно	положительно	ПНА	75%	0,54	ЧКВ со стентированием ПНА
№2	отрицательно	положительно	ПНА	70%	0,55	ЧКВ со стентированием ПНА
№3	положительно	отрицательно	ПНА	75%	0,72	ЧКВ со стентированием ПНА
№4	положительно	отрицательно	АТК	75%	0,73	ЧКВ со стентированием АТК
№5	отрицательно	положительно	ПНА	75%	0,74	ЧКВ со стентированием ПНА
№6	положительно	отрицательно	ДА	75%	0,77	ЧКВ со стентированием ДА
№7	положительно	отрицательно	ПНА	60%	0,83	консервативное
№8	отрицательно	положительно	ПНА	60%	0,84	консервативное

Примечание: КА – коронарная артерия, стресс-КТ – компьютерная томография со стресс-тестом, ЧПЭС – чреспищеводная электрокардиостимуляция, стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография, ВЭМ – велоэргометрия, ФРК_{инв} – фракционный резерв кровотока, измеренный во время проведения инвазивной коронароангиографии, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ПНА –

передняя нисходящая артерия, АТК – артерия тупого края, ДА – диагональная артерия.

3.4 Сравнительный анализ показателей фракционного резерва кровотока, рассчитанного по данным компьютерной томографии (ФРК_{КТ}), и определенного при коронароангиографии (ФРК_{ИНВ})

В сравнительный анализ показателей ФРК_{КТ} и ФРК_{ИНВ} были включены 13 пациентов. В 7 (35%) случаях из 20 не удалось построить математическую модель для расчета ФРК_{КТ} из-за выраженного кальциноза КА. В данном пилотном исследовании не проводился расчет показателей диагностической точности ввиду малой выборки пациентов. Оценка ФРК_{ИНВ} и ФРК_{КТ} проводилась в одной КА каждого пациента (таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение данных ФРК_{ИНВ} и ФРК_{КТ}

Пациент	Коронарная артерия	Степень стеноза, %	ФРК _{ИНВ}	ФРК _{КТ}	Отклонение ФРК _{КТ} от ФРК _{ИНВ} , %
№1	ПНА	85	0,75	0,76	1,3
№2	ПНА	80	0,54	0,5	7,4
№3	ПНА	60	0,89	0,84	5,6
№4	ПНА	85	0,38	0,3	21,1
№5	ПКА	70	0,66	0,62	6,1
№6	ОА	85	0,61	0,5	18
№7	ОА	85	0,68	0,97	42,6
№8	ПНА	65	0,91	0,92	1,1
№9	ПКА	70	0,95	0,9	5,3
№10	ПНА	70	0,58	0,7	20,7
№11	ПНА	70	0,7	0,7	0
№12	ПНА	75	0,74	0,75	1,4
№13	ПНА	60	0,8	0,8	0

Примечание: ФРК_{ИНВ} – фракционный резерв кровотока, измеренный во время проведения инвазивной коронароангиографии, ФРК_{КТ} – фракционный резерв кровотока, рассчитанный на основании данных компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий, ПНА – передняя нисходящая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ОА – огибающая артерия.

Согласно представленным данным, в 4 случаях значения ФРК_{ИНВ} и ФРК_{КТ} различались более, чем на 10%. «Золотым стандартом» определения функциональной значимости стеноза КА было принято значение ФРК_{ИНВ} ≤ 0,8. При этом только в одном случае были получены противоположные результаты: по

данным $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ стеноз КА был функционально значимый (0,68), в то время как $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ не выявил функциональную значимость стеноза КА (0,97).

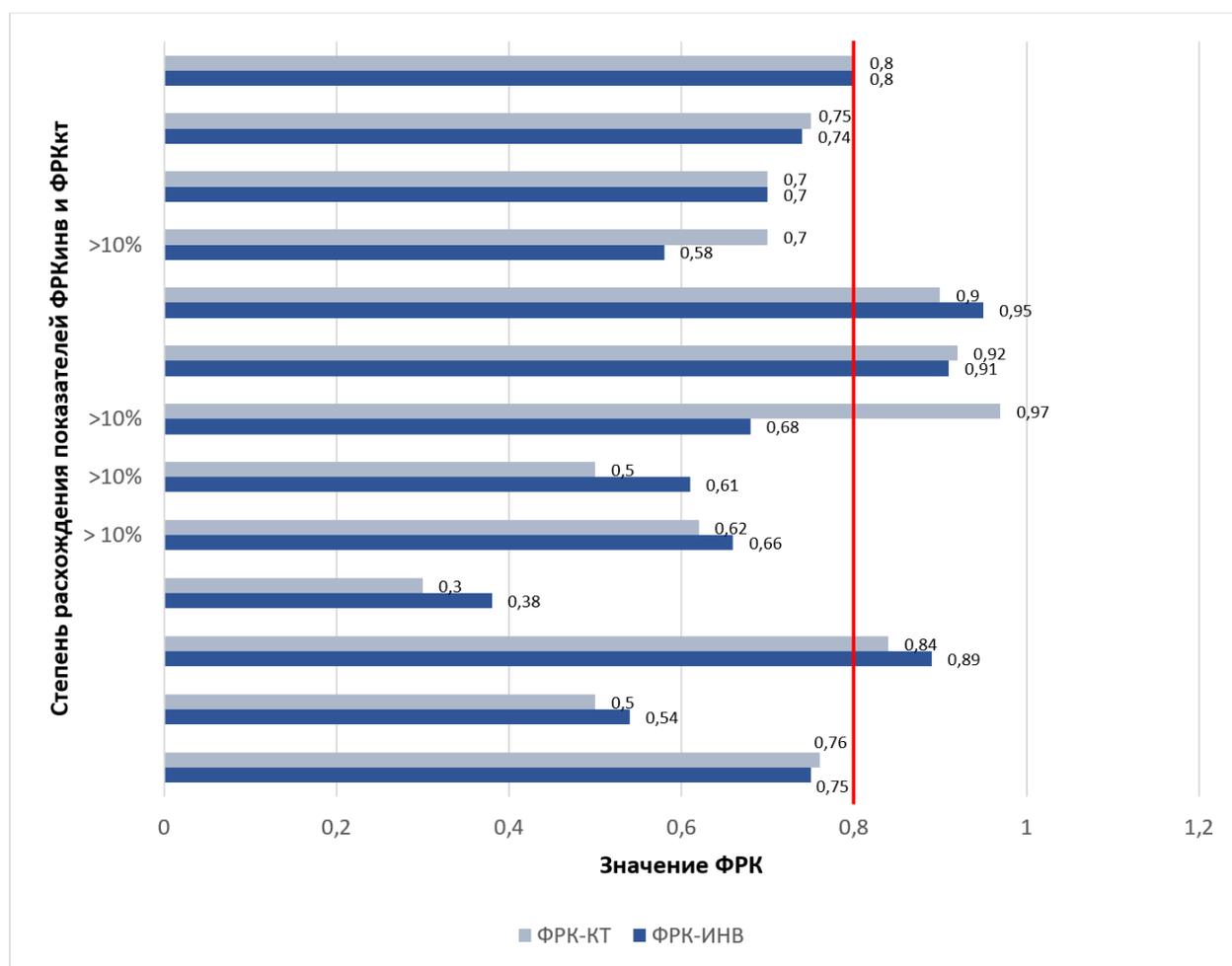


Рисунок 14 – Сопоставление показателей $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ и $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ у пациентов со стенозами КА средней степени выраженности (50-85%)

Примечание: $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ – фракционный резерв кровотока, измеренный во время проведения инвазивной коронароангиографии, $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ – фракционный резерв кровотока, рассчитанный на основании данных компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий

Между показателями $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ и $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ наблюдалась сильная и статистически значимая корреляция. Коэффициент корреляции Пирсона составил 0,86 (95% ДИ: 0,55-0,95, $P=0,0003$) (рис.15).

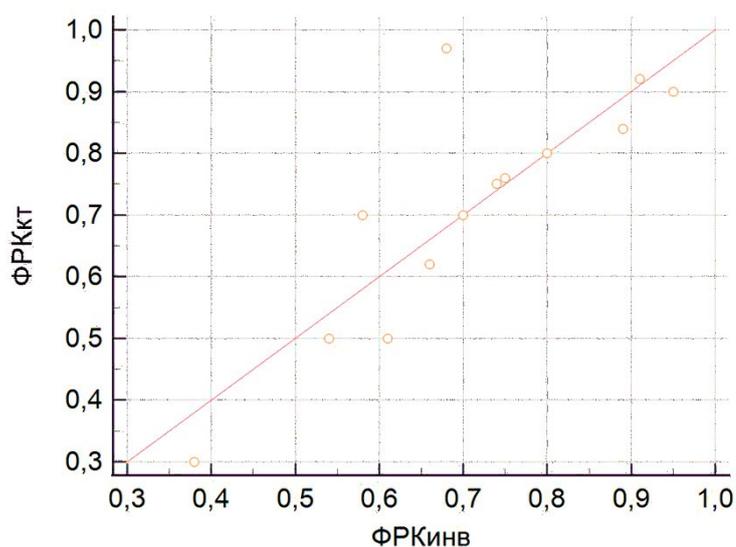


Рисунок 15 – График корреляционного анализа ФРК_{инв} и ФРК_{кт}

Примечание: ФРК_{инв} – фракционный резерв кровотока, измеренный во время проведения инвазивной коронароангиографии, ФРК_{кт} – фракционный резерв кровотока, рассчитанный на основании данных компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий.

3.5 Влияние результатов компьютерной томографии сердца на обследование и лечение пациентов с подозрением на стенокардию

У всех пациентов без обструктивного поражения КА (стенозы менее 50%) не наблюдалось типичной стенокардии (n=33).

На основании данных КТА и отсутствия типичной клинической картины у 29 (96,7%) из 30 пациентов без ранее известной ИБС лечащими врачами был исключен данный диагноз. В одном случае при положительном результате стресс-ЭхоКГ у пациента при КТА выявлен мышечный мостик ПНА, что в дальнейшем позволило избежать проведения КАГ.

Среди 30 пациентов без известной ИБС КТА выявила начальный атеросклероз КА у 66,7% пациентов (n=20) и интактные КА – у 33,3% (n=10).

Выявление начального атеросклероза КА (стенозы менее 50%) по данным КТА у пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, рассчитанным по шкале SCORE [124], в 60% (n=12) случаев позволило повысить приверженность к гиполипидемической терапии.

У 12,5% пациентов (n=2) с низким и умеренным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, рассчитанным по шкале SCORE [124] при проведении КТА были выявлены стенозы КА более 50%. Неинвазивная визуализация коронарного русла диагностировала обструктивный коронарный атеросклероз, несмотря на отрицательный результат нагрузочного теста, что позволило правильно поставить диагноз и назначить гиполипидемическую терапию, несмотря на невысокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. По решению лечащего врача этим пациентам была назначена и ацетилсалициловая кислота (АСК).

В трёх случаях у больных с известной ИБС (ранее перенесенный ИМ, ЧКВ со стентированием КА в анамнезе) при выполнении КТА стенозов КА более 50% выявлено не было, что позволило избежать проведения КАГ и исключить диагноз стенокардии с учетом нетипичной клинической картины.

Диагностированные по данным КТА стенозы КА средней степени выраженности служили основанием для проведения стресс-КТ сердца с ЧПЭС. В 20 случаях у больных со стенозами средней степени выраженности при стресс-КТ сердца была выявлена преходящая ишемия миокарда в бассейне кровоснабжения исследуемой КА. Согласно протоколу нашего исследования, функциональная значимость стенозов была подтверждена данными ФРК при проведении КАГ, впоследствии выполнено ЧКВ. Учитывая высокую специфичность стресс-КТ сердца с ЧПЭС (96,77%), полученную в нашей работе, преходящая ишемия миокарда, выявленная данным методом, может являться надежным основанием к проведению реваскуляризации миокарда в клинической практике.

Из 60 пациентов, которые прошли полный протокол исследования, в 48% случаев было выполнено ЧКВ ($\text{ФРК}_{\text{инв}} \leq 0,8$). При этом у 25% пациентов (n=15) с гемодинамически значимым стенозом КА по данным ФРК наблюдался

отрицательный результат стресс-тестов (стресс-КТ сердца с ЧПЭС, стресс-ЭхоКГ с ВЭМ), из которых в 15% от всех случаев (n=9) диагностировано прогностически неблагоприятное поражение коронарного русла – стеноз проксимального сегмента ПНА $\geq 70\%$ (рис.16). У остальных 10% пациентов (n=6) с отрицательными результатами функциональных тестов на выявление преходящей ишемии миокарда стенозы средней степени выраженности локализовались в среднем (5%) или дистальном (5%) сегментах ПНА. Стенозов средней степени выраженности, функционально значимых на основании ФРК, но не провоцирующих преходящую ишемию при стресс-КТ сердца и стресс-ЭхоКГ, в других КА в нашем исследовании выявлено не было, что может быть обусловлено немногочисленной выборкой пациентов.



Рисунок 16 – Влияние КТА на тактику обследования и лечения пациентов со стенозами КА 50-85%

Примечание: КТА – компьютерная томографическая ангиография; КА – коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ФРКинв – фракционный резерв кровотока, измеренный во время проведения инвазивной коронароангиографии.

Таким образом, у пациентов со стабильной стенокардией и с подозрением на ИС проведение КТА позволяет выявить стенозы КА средней степени выраженности и, несмотря на отрицательный результат нагрузочного теста, провести более детальную оценку их функциональной значимости путем измерения ФРК_{ИНВ}, в том числе при прогностически неблагоприятном поражении коронарного русла, с последующим решением вопроса о реваскуляризации миокарда.

У 8 пациентов было выявлено тяжелое поражение коронарного русла по данным КТА.

Двое больных (25%) были с известной ИБС (один – с ПИКС и ЧКВ со стентированием КА, один – с плановым ЧКВ в анамнезе) и описывали клиническую картину стенокардии напряжения на уровне 1-2 ФК.

Шестеро пациентов (75%) поступили без предшествующего коронарного анамнеза: у 5 (62,5%) человек ПТВ коронарного атеросклероза оказалась промежуточной (15-85%), у 1 (12,5%) – низкой (<15%). Типичная клиническая картина наблюдалась в 50% случаях, не типичные для стенокардии жалобы описывали 25% больных.

Выполнение КТА на начальном этапе обследования позволило выявить тяжелое поражение коронарного русла. В 6 (75%) случаях был выявлен стеноз одной КА >85%. У одного пациента (12,5%) КТА диагностировала стеноз одной КА (ПНА) >85% и стеноз ствола ЛКА >70%, еще в одном случае (12,5%) – стенозы всех трех магистральных КА >80% и стеноз ствола ЛКА >70%.

Благодаря КТА пациентам с не тяжелыми клиническими проявлениями и серьезным поражением коронарного русла удалось избежать проведения нагрузочных тестов, которые требуют отмены бета-блокаторов и могли бы спровоцировать ишемию миокарда, а также привести к осложнениям, особенно при многососудистом поражении и вовлечении ствола ЛКА. Эта группа пациентов была направлена на КАГ для решения вопроса о способе реваскуляризации миокарда. Семи пациентам было успешно выполнено ЧКВ со стентированием КА, один пациент был направлен на операцию КШ.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Клинический случай 1

Пациентка К., 69 лет, с известным коронарным анамнезом (ПИКС нижней стенки ЛЖ, ЧКВ со стентированием ПКА), госпитализирована в плановом порядке в НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова с жалобами на одышку при быстрой ходьбе и подъеме в гору. Данная клиническая картина наблюдалась в течение полугода. Ангинозные боли, в том числе затяжные приступы и боли за грудиной в покое, отрицала. Из факторов риска: артериальная гипертония, гиперлипидемия, сахарный диабет 2 типа.

На ЭКГ при поступлении регистрировался синусовый ритм, признаки перенесенного ИМ нижней локализации. Уровень в/ч тропонина крови был не повышен. По данным ЭхоКГ выявлена зона гипокинеза по нижней стенке ЛЖ.

После стандартного клинико-инструментального обследования на 3-и сутки госпитализации выполнена КТ КА, по данным которой диагностирован 75% стеноз в проксимальном сегменте ПНА, стент в ПКА проходим.

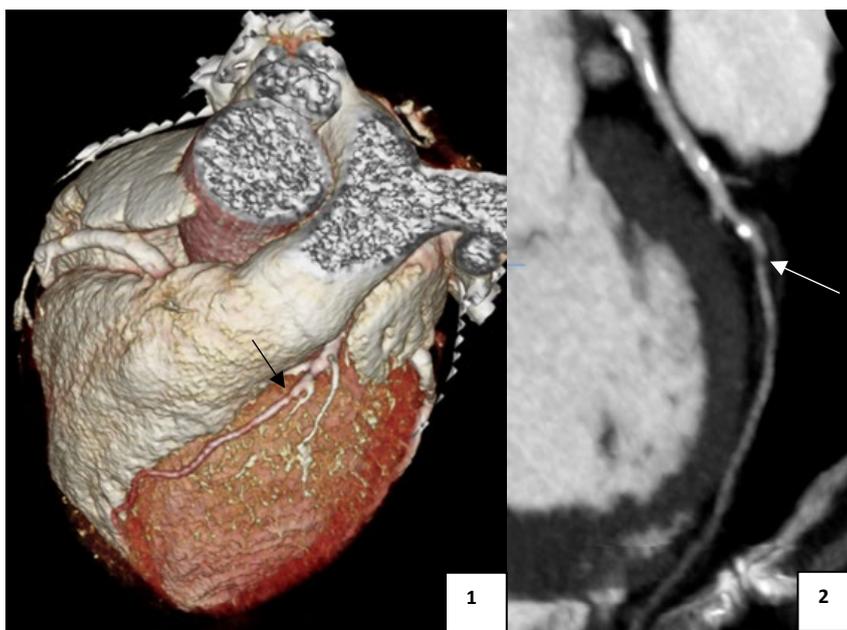


Рисунок 17 – Данные компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий:

1 – КТА, трехмерная реконструкция, 75% стеноз ПНА (стрелка), 2 – КТА, мультипланарная реконструкция: мягкая бляшка в проксимальном сегменте ПНА (стрелка)

Примечание: КТА – компьютерная томографическая ангиография, ПНА – передняя нисходящая артерия.

Одновременно с анализом коронарных артерий оценивали перфузию миокарда в покое (рис.18).

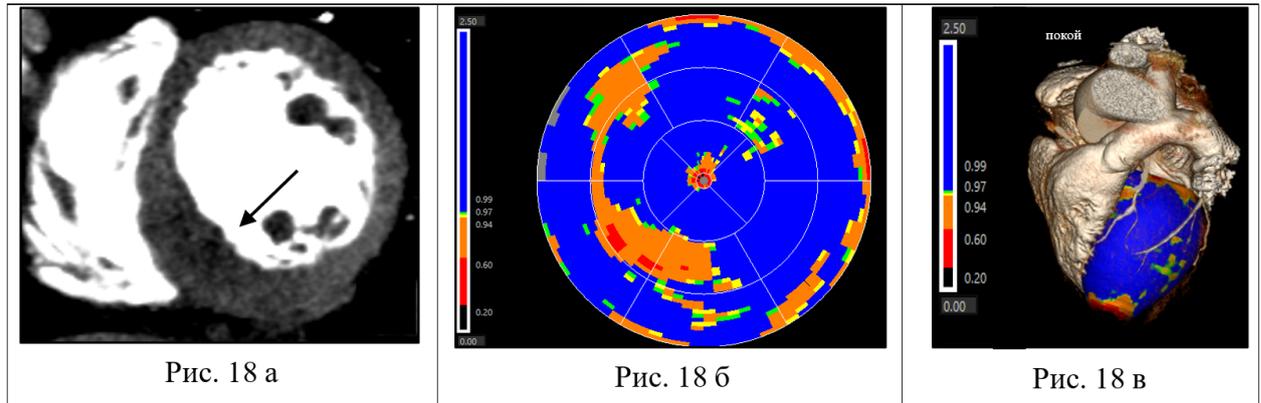


Рисунок 18 – Данные КТ, фаза покоя

18 а – Мультипланарная реконструкция сердца. Поперечный срез на уровне средних сегментов миокарда ЛЖ. Визуально определяется умеренный дефект перфузии нижней и ниже-перегородочной локализации (стрелка);

18 б – Полярная карта распределения дефектов перфузии. Определяется умеренный дефект перфузии средних сегментов нижней и ниже-перегородочной локализации, базального сегмента ниже-боковой стенки ЛЖ, что соответствует зоне ИМ (зоны оранжевого цвета). Определяется умеренный дефект перфузии верхушки (зона красно-оранжевого цвета), умеренный дефект перфузии базального сегмента передне-перегородочной, базальных сегментов передней и передне-боковой локализации (зоны оранжевого цвета);

18 в – Трехмерная реконструкция сердца, совмещенная с полярной картой. Определяется умеренный дефект перфузии верхушки ЛЖ.

Примечание: КТ – компьютерная томография, ЛЖ – левый желудочек, ИМ – инфаркт миокарда.

Для верификации преходящей ишемии миокарда проведена стресс-КТ сердца с ЧПЭС. Во время нагрузочной пробы ангинозных болей у пациентки не отмечалось, ишемическая динамика на ЭКГ не регистрировалась. Результаты стресс-КТ сердца представлены на рис.19.

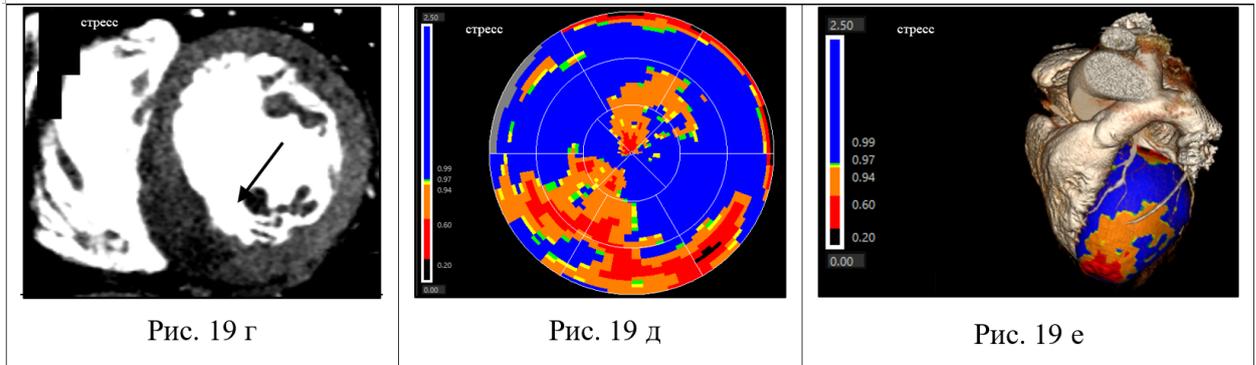


Рисунок 19 – Данные КТ сердца со стресс-тестом с ЧПЭС

19 г – Мультипланарная реконструкция. Поперечный срез на уровне средних сегментов миокарда ЛЖ. Определяется трансмуральный дефект перфузии нижней и ниже-перегородочной локализации (стрелка);

19 д – Полярная карта распределения дефектов перфузии. Определяются обширные дефекты перфузии средних и базальных сегментов нижней и ниже-перегородочной локализации, базального сегмента ниже-боковой стенки ЛЖ, верхушки, средних и базальных сегментов передней и передне-боковой локализации ЛЖ;

19 е – Трехмерная реконструкция сердца, совмещенная с полярной картой. Определяется обширный дефект перфузии передней стенки ЛЖ.

Примечание: КТ – компьютерная томография, ЧПЭС – чреспищеводная электрокардиостимуляция, ЛЖ – левый желудочек.

По данным КТ, стресс-тест на выявление преходящей ишемии миокарда в бассейне ПНА и в периинфарктной зоне нижней стенки ЛЖ положительный.

Спустя несколько дней пациентке была выполнена стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой (ВЭМ). Исходно по данным ЭхоКГ отмечалась зона

гипокинеза средних сегментов нижней и ниже-перегородочной локализации. На максимуме нагрузке данных за усугубление исходных, появление новых зон нарушения локальной сократимости не получено. Проба на выявление скрытой коронарной недостаточности отрицательная.

При проведении инвазивной КАГ и измерении ФРК_{инв} 75% стеноз в проксимальном сегменте ПНА был расценен как функционально значимый, ФРК_{инв} составил 0,74 (рис.20).

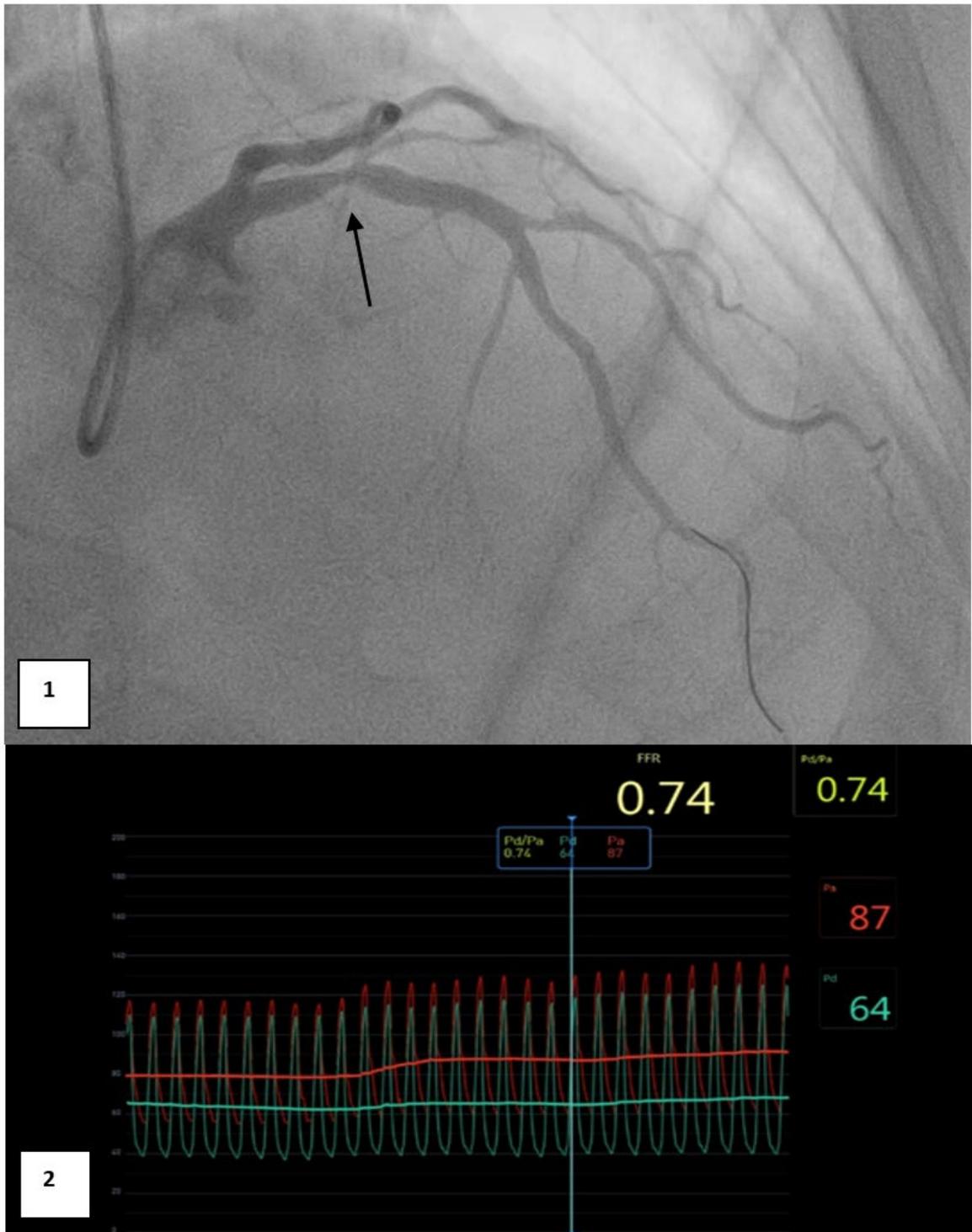


Рисунок 20 – Результаты коронароангиографии с измерением ФРК:

1 – Коронароангиограмма, определяется 75% стеноз проксимального сегмента ПНА (стрелка), 2 – Кривые давления в восходящей аорте и дистальнее стеноза ПНА, ФРК составил 0,74

Примечание: ФРК – фракционный резерв кровотока, ПНА – передняя нисходящая артерия.

Также на основании данных КТА была построена трехмерная математическая модель коронарного русла для расчета неинвазивного ФРК. ФРК_{КТ} составил 0,75, что подтвердило функциональную значимость стеноза проксимального сегмента ПНА (рис.21).

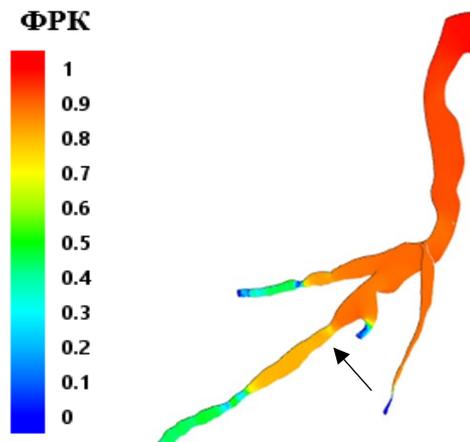


Рисунок 21 – Математическая модель коронарного кровотока, расчет ФРК_{КТ} – 0,75 (стрелка)

Примечание: ФРК_{кт} – фракционный резерв кровотока, рассчитанный на основании данных компьютерной томографической ангиографии.

В данной клинической ситуации КТА выявила прогностически неблагоприятное поражение коронарного русла – 75% стеноз проксимального сегмента ПНА у пациентки с не типичными для стенокардии жалобами, что послужило поводом для более детального обследования. По данным стресс-КТ сердца, проба на выявление преходящей ишемии миокарда положительная. Однако при проведении стресс-ЭхоКГ данных за скрытую коронарную недостаточность получено не было. Инвазивная КАГ подтвердила степень стенозирования исследуемой КА, а измерение ФРК_{инв} и расчет ФРК_{КТ} не только определили функциональную значимость стеноза ПНА, но и продемонстрировали сильную корреляцию двух величин. Пациентке успешно выполнено эндоваскулярное лечение КА.

Клинический случай 2

Пациент М., 35 лет, без известного ранее коронарного анамнеза госпитализирован в плановом порядке в НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова с жалобами на боли за грудиной при интенсивной физической нагрузке (бег, занятия тяжелой атлетикой), которые появились в течение года. Затяжные ангинозные приступы и приступы в покое отрицал. Из факторов риска: курение, артериальная гипертония.

На ЭКГ при поступлении регистрировался синусовый ритм, без ишемической динамики. Уровень в/ч тропонина крови был не повышен. По данным ЭхоКГ клинически значимой структурной и функциональной патологии сердца не выявлено.

После стандартного клинико-инструментального обследования на 3-и сутки госпитализации выполнена КТА коронарных артерий, по данным которой диагностирован 60% стеноз в проксимальном сегменте ПНА.



Рисунок 22 – Данные компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий: 1 – КТА, трехмерная реконструкция, 60% стеноз ПНА (стрелка), 2 – КТА, мультипланарная реконструкция: мягкая бляшка в проксимальном сегменте ПНА (стрелка)

Примечание: КТА – компьютерная томографическая ангиография, ПНА – передняя нисходящая артерия.

Одновременно с анализом коронарных артерий оценивали перфузию миокарда в покое (рис.23).

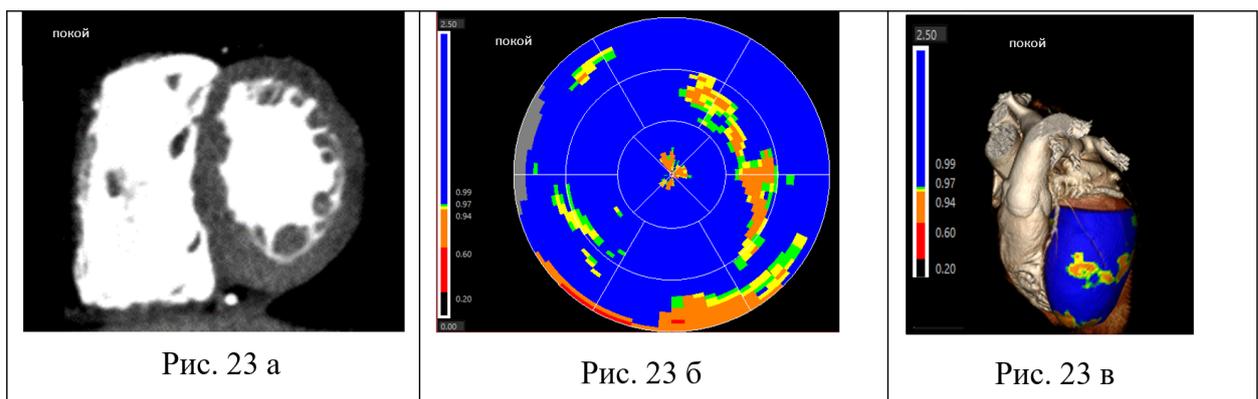


Рисунок 23 – Данные КТ, фаза покоя

23 а – Мультипланарная реконструкция сердца. Визуально дефекта перфузии миокарда не определяется;

23 б – Полярная карта распределения дефектов перфузии. Определяется незначительный дефект перфузии средних сегментов передней и переднебоковой локализации, базальных сегментов нижней и нижне-боковой стенки ЛЖ (зоны желто-зелено-оранжевого цвета);

23 в – Трехмерная реконструкция сердца, совмещенная с полярной картой. Определяется незначительный дефект перфузии передней стенки ЛЖ.

Примечание: КТ – компьютерная томография, ЛЖ – левый желудочек.

Для выявления проходящей ишемии миокарда проведена стресс-КТ сердца с ЧПЭС. Во время нагрузочной пробы жалоб у пациента на боли за грудиной не было, ишемическая динамика на ЭКГ не регистрировалась. Результаты стресс-КТ сердца представлены на рис.24.

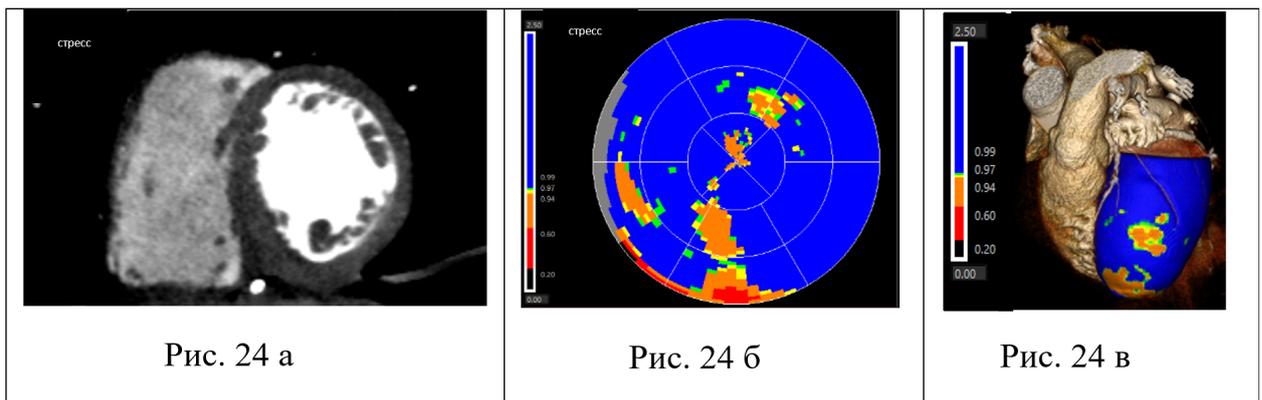


Рисунок 24 – Данные КТ сердца со стресс-тестом с ЧПЭС

24 а – Мультипланарная реконструкция. Поперечный срез на уровне средних сегментов миокарда ЛЖ. Визуально дефект перфузии миокарда не определяется;

24 б – Полярная карта распределения дефектов перфузии. Определяется незначительный дефект перфузии среднего сегмента передней стенки ЛЖ, среднего и базального сегментов нижней стенки ЛЖ (дефект не соответствует бассейну изучаемой КА);

24 в – Трехмерная реконструкция сердца, совмещенная с полярной картой. Определяется незначительный дефект перфузии передней стенки ЛЖ.

Примечание: КТ – компьютерная томография, ЧПЭС – чреспищеводная электрокардиостимуляция, ЛЖ – левый желудочек, КА – коронарная артерия.

По данным КТ, стресс-тест на выявление преходящей ишемии миокарда в бассейне ПНА отрицательный. Как было отмечено ранее, в нашей работе мы использовали метод визуальной оценки нарушений перфузии миокарда, так как он продемонстрировал более высокие показатели диагностической точности, чем полуколичественный анализ, поэтому незначительные дефекты перфузии миокарда, представленные на полярных картах, не учитывались в качестве диагностического критерия положительной пробы.

Спустя несколько дней пациенту была выполнена стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой (ВЭМ). Исходно и на максимуме нагрузки по данным ЭхоКГ зон нарушения локальной сократимости не было. Проба на выявление скрытой коронарной недостаточности отрицательная.

При проведении инвазивной КАГ и измерении $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ 60% стеноз в проксимальном сегменте ПНА был расценен как функционально значимый, $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ составил 0,54 (рис.25).

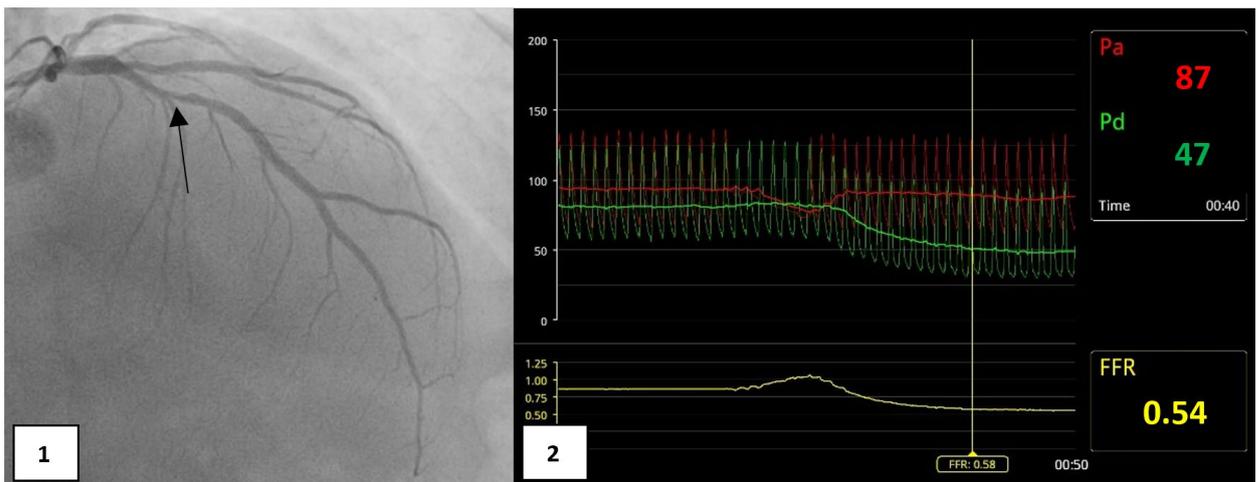


Рисунок 25 – Результаты коронароангиографии с измерением ФРК

1 – Коронароангиограмма, определяется 60% стеноз проксимального сегмента ПНА (стрелка), 2 – Кривые давления в восходящей аорте и дистальнее стеноза ПНА, ФРК составил 0,54

Примечание: ФРК – фракционный резерв кровотока, ПНА – передняя нисходящая артерия.

По данным КТА была построена трехмерная математическая модель коронарного русла для расчета неинвазивного ФРК. ФРК_{КТ} составил 0,5, что подтвердило функциональную значимость стеноза проксимального сегмента ПНА (рис.26).

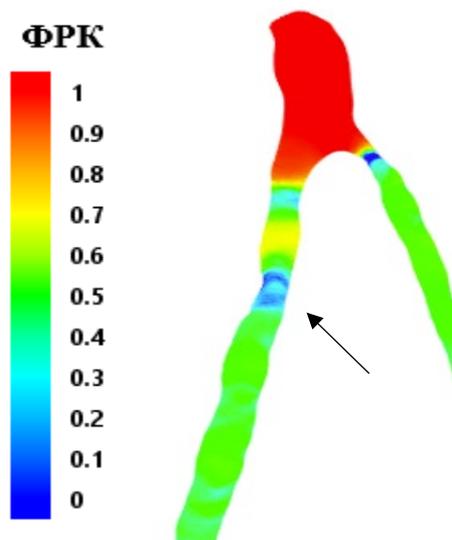


Рисунок 26 – Математическая модель коронарного кровотока, расчет ФРК_{КТ} – 0,5 (стрелка)

Примечание: ФРК_{КТ} – фракционный резерв кровотока, рассчитанный на основании данных компьютерной томографической ангиографии.

У молодого пациента со стенокардией 1 ФК, диагностированным 60% стенозом проксимального сегмента ПНА, несмотря на отрицательные нагрузочные тесты (стресс-КТ, стресс-ЭхоКГ), была доказана функциональная значимость стеноза КА методом ФРК. По данным обеих методик (ФРК_{ИНВ} и ФРК_{КТ})

наблюдалась хорошая согласованность результатов. Пациенту было проведено ЧКВ со стентированием проксимального сегмента ПНА. Таким образом, пациентам со стабильной стенокардией невысокого ФК целесообразно проведение анатомической оценки коронарного русла на ранних этапах обследования. В случае получения отрицательного результата нагрузочного теста для уточнения функциональной значимости стеноза КА может быть использован метод ФРК.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Результаты компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий у пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией и с подозрением на нестабильную стенокардию

В наше исследование мы включали пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией и с подозрением на ИС с невысокой клинической вероятностью диагноза.

В 29,5% случаев по данным КТА значимого поражения коронарного русла не выявлено, в 63,4% случаев были диагностированы стенозы КА средней степени выраженности (50-85%), в 7,1% случаев обнаружено тяжелое поражение коронарного русла.

Согласно метанализу, проведенному Wang и соавт., среди пациентов как с подозреваемой, так и с известной ИБС распространенность необструктивного коронарного атеросклероза (стенозы КА <50% или <70% в зависимости от исследования) составила 67% при подозрении на стабильную стенокардию и 13% при подозрении на ОКС без подъема сегмента ST [130].

В исследовании Andreini и соавт. при проведении КТА пациентам с подозрением на ИБС в 42% случаев коронарного атеросклероза выявлено не было, в 20% диагностировано необструктивное поражение КА (стенозы <50%), в 38% – обструктивное поражение коронарного русла (стенозы КА 50-69% или стенозы КА \geq 70%) [131]. В нашей работе доля пациентов с обструктивным поражением КА была выше. Это можно объяснить, с одной стороны, тем, что дизайн нашего исследования подразумевал включение пациентов как с подозреваемой, так и с известной ИБС. В работе Andreini и соавт. [131] известная ИБС (перенесенный ИМ, реваскуляризация миокарда в анамнезе) являлась критерием исключения. С другой стороны, среди пациентов без известной ИБС в нашем исследовании была выше ПТВ. В зарубежном исследовании ПТВ коронарного атеросклероза в основном (54%) была низкая, 20% пациентов имели промежуточную и 26% – высокую ПТВ

коронарного атеросклероза [131]. В нашей работе среди пациентов без ранее известной ИБС (59 человек) у большинства была промежуточная ПТВ коронарного атеросклероза. Согласно клиническим рекомендациям [1, 2, 4, 6], именно в этой группе больных неинвазивные методы обследования (КТА и стресс-тесты) имеют наибольшее клиническое значение. Из 52 пациентов с промежуточной ПТВ коронарного атеросклероза в 50% случаев по данным КТА значимых стенозов КА не выявлено, в 40,4% – диагностированы стенозы КА средней степени выраженности, требующие функциональной оценки их гемодинамической значимости, в 9,6% – обнаружено тяжелое поражение коронарного русла.

В 2023 году были опубликованы результаты проспективного международного многоцентрового регистра EURICA [132], где оценивалось влияние неинвазивного обследования (стресс-тесты и КТА) на частоту проведения инвазивной КАГ и реваскуляризации миокарда у пациентов с подозреваемой или известной ИБС. В регистр включено 5156 больных, средний возраст которых составил 64 ± 11 лет, 60% обследованных были мужчины. Клиническая характеристика пациентов из регистра EURICA схожа с клиническими особенностями пациентов, участвовавших в нашем исследовании. В регистре EURICA кардиальная (коронарная) боль отмечалась у 26%; вероятно, коронарная (кардиальная) боль – у 56%, боли в груди неишемического генеза – у 18% пациентов. Среди больных без известного коронарного анамнеза в 5% случаев ПТВ коронарного атеросклероза была низкой и составила $\leq 5\%$, в 42% случаев ПТВ оказалась промежуточной ($>15\%$). Известная ИБС наблюдалась у 27% включенных пациентов, из них у 87% была реваскуляризация миокарда в анамнезе. Из всех включенных в регистр пациентов 56% были обследованы согласно клиническим рекомендациям 2019 года ЕОК по ведению пациентов с хронической ИБС (Adoption of Guideline (GL) recommendations), этой группе больных проводили стресс-тесты с визуализацией миокарда или КТА КА, при показаниях пациенты направлялись на инвазивную КАГ. Тактика обследования 44% больных не соответствовала вышеуказанным клиническим рекомендациям (Non-adoption of GL recommendations), этой группе пациентов проводили нагрузочную ЭКГ (вместо стресс-тестов с визуализирующей

методикой и КТА) либо сразу направляли на инвазивную КАГ, в результате у 48% обследованных наблюдалось необоснованное проведение инвазивного вмешательства (КАГ не выявила обструктивного поражения коронарного русла) [132]. В данном регистре среди пациентов с промежуточной ПТВ коронарного атеросклероза в 38% случаев КТА не выявила стенозов КА, в 24% случаев диагностирован обструктивный (стенозы КА >70%) и в 38% – необструктивный (стенозы КА <70%) коронарный атеросклероз [132].

Проведение КТА КА в основном рекомендовано пациентам с промежуточной ПТВ коронарного атеросклероза. Однако авторы некоторых исследований полагают, что использование КТА в качестве метода обследования первой линии целесообразно у пациентов с подозрением на хроническую ИБС и у пациентов с низкой ПТВ коронарного атеросклероза [133, 134]. В рекомендациях РКО по стабильной ИБС 2024 года указано, что пациентам с низкой ПТВ коронарного атеросклероза рекомендовано проведение КТА, которая позволяет диагностировать коронарный атеросклероз на ранних этапах развития, выявить признаки нестабильности АСБ, стратифицировать риск сердечно-сосудистых осложнений [4]. Однако изучение признаков нестабильности АСБ не входило в задачи нашего исследования.

В нашем исследовании из 7 пациентов с низкой ПТВ в 4 случаях по данным КТА стенозов КА более 50% не выявлено, в 2 случаях – диагностированы стенозы КА средней степени выраженности. У одного больного, мужчины 45 лет, поступившего с подозрением на ИС, несмотря на низкую ПТВ коронарного атеросклероза и невысокую вероятность диагноза, КТА выявила субтотальный стеноз ПНА.

Кроме того, мы проводили КТА пациентам с известной ИБС и реваскуляризацией миокарда в анамнезе. Использование КТА у пациентов с известной ИБС также имело место в регистре EURICA, хотя данный подход не рассматривается в рекомендациях 2019 года ЕОК по ведению пациентов с хронической ИБС. Только «в 2023 году Американским колледжем кардиологов и Американской ассоциацией сердца рекомендовано использование КТА у больных

с известной ИБС и реваскуляризацией миокарда в анамнезе для оценки состояния шунтов или стентированных КА при диаметре стентов не менее 3 мм в случае прогрессирования симптомов и снижения толерантности к физической нагрузке (класс рекомендация IIa, уровень доказательности B-NR)» [5, 7].

Среди пациентов с известным коронарным анамнезом проведение КТА КА артерий на первоначальном этапе было оправдано не типичными для стенокардии жалобами на боли в грудной клетке или клинической картиной стенокардии напряжения невысокого ФК (1-2 ФК), что редко бывает при тяжелом обструктивном атеросклерозе КА, требующем реваскуляризации миокарда.

В результате проведения КТА 53 пациентам с известным коронарным анамнезом и ЧКВ со стентированием КА в трех случаях был исключен рестеноз стента, а также значимый атеросклероз в других КА (стеноз >50%), что позволило избежать дальнейшего обследования, в том числе инвазивной КАГ. Нередко у больных с подозрением на стенокардию при наличии симптомов инвазивную КАГ проводят несмотря на отрицательные результаты нагрузочных тестов или в связи с результатом теста, недоведенным до дифференциально-диагностических критериев. У двух больных с известной ИБС по данным КТА было выявлено тяжелое поражение коронарного русла, что являлось основанием для инвазивной КАГ с целью решения вопроса о реваскуляризации миокарда. В 48 случаях у пациентов с известным коронарным анамнезом был диагностирован стеноз в одной КА средней степени выраженности (50-85%).

При выявлении по данным КТА стенозов КА в диапазоне 50-85% больные направлялись на функциональные тесты для уточнения гемодинамической значимости стеноза исследуемой КА.

Поскольку согласно дизайну исследования пациентам с диагностированными по данным КТА стенозами КА более 50% в дальнейшем проводили инвазивную КАГ, с практической точки зрения важно было оценить сопоставимость результатов КТА и КАГ. По данным литературы известно, что общая диагностическая точность КТА составляет около 96% [10]. При сравнении данных обоих методов по способности определять степень стенозирования коронарного русла была выбрана

классификация CAD-RADS 2.0 [125], наблюдалось полное совпадение результатов в пределах одной категории поражения КА.

В работе, проведенной Tekinhatun и соавт. [135], так же изучалась сопоставимость результатов КТА и КАГ у пациентов с подозреваемой или известной ИБС на основании классификации CAD-RADS 2.0 [125]. Авторами были получены высокие показатели диагностической точности КТА: чувствительность, специфичность, ПЦПР, ПЦОР и общая диагностическая точность в определении стенозов КА $\geq 70\%$ составили 80,8%, 92,2%, 84,3%, 90,3% и 88,3%, соответственно; чувствительность, специфичность, ПЦПР, ПЦОР и общая диагностическая точность в определении стенозов КА $\geq 50\%$ составили 93,5%, 77,4%, 80,8%, 92,1% и 85,5%, соответственно. В данное исследование авторы включали пациентов с ЧКВ со стентированием КА, а также операцией КШ в анамнезе. В проведенном нами исследовании были пациенты со стентированными КА, однако операция КШ являлась критерием невключения. По данным Tekinhatun и соавт. [135], у пациентов со стентированием КА в анамнезе чувствительность, специфичность, ПЦПР, ПЦОР КТА составили 85,7%, 89,3%, 66,7%, 96,2%, соответственно. Авторы подчеркивают высокую степень согласованности результатов КТА и КАГ у данной категории больных. Использование КТА и классификации CAD-RADS 2.0 [125] в диагностике коронарного атеросклероза является безопасным и эффективным, позволяет определить дальнейшую тактику обследования и лечения.

4.2 Диагностическая точность компьютерной томографии сердца со стресс-тестом по отношению к инвазивно измеренному фракционному резерву кровотока у пациентов с подозрением на стенокардию и стенозом коронарной артерии средней степени выраженности (50-85%)

КТ сердца позволяет выполнить анатомическую оценку КА, что дает определенные преимущества, учитывая относительно невысокую чувствительность стресс-тестов, доступных в повседневной клинической практике

(стресс-ЭхоКГ, стресс-ОФЭКТ). В рамках одного исследования КТ сердца с нагрузочной пробой помогает оценить функциональную значимость выявленных изменений КА.

Полученные нами данные о превосходной специфичности стресс-КТ сердца в выявлении функционально значимых стенозов КА по отношению к инвазивно измеренному ФРК говорят о том, что при выявлении ишемии на основании данного метода пациента можно направлять на реваскуляризацию миокарда. При проведении стресс-КТ сердца, как и при стресс-ЭхоКГ, практически не наблюдалось ложноположительных результатов исследования.

Для оценки стресс-индуцированной ишемии миокарда методом КТ, как правило, используются фармакологические агенты, относящиеся к вазодилаторам (аденозин, регаденазон, дипиридамол, АТФ), однако в настоящее время на территории Российской Федерации данные препараты не зарегистрированы в качестве стрессовых агентов [136, 137].

В данном и проведенных ранее исследованиях [12-14] на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в качестве стресс-теста использовали ЧПЭС, которая является доступной и достаточно безопасной методикой, так как индуцированная ишемия миокарда сохраняется не более минуты после прекращения стимуляции. Стресс-КТ сердца с ЧПЭС продемонстрировала чуть более низкую чувствительность (65,5%) и гораздо более высокую специфичность (96,8%), чем исследования с вазодилаторами. Высокая специфичность метода ЧПЭС, полученная в нашем исследовании, обусловлена, по-видимому, использованным видом стресс-теста. ЧПЭС не провоцирует ишемию, вызванную микрососудистой дисфункцией. Так, по данным метаанализа Lu и соавт., включившего 13 исследований [101], чувствительность и специфичность стресс-КТ сердца с аденозином, который использовался в большинстве исследований в качестве стрессового агента, составили 0,93 (95% ДИ: 0,82-0,98) и 0,82 (95% ДИ: 0,70-0,91), соответственно.

Более низкий показатель чувствительности в нашей работе по сравнению с описанными в литературе данными может быть обусловлен тем, что в исследовании

была большая доля пациентов с пограничными стенозами КА. В большинстве случаев при ложноотрицательных результатах стресс-тестов значения ФРК_{ИНВ} находились в диапазоне от 0,7 до 0,8.

Наши данные по показателю чувствительности метода согласуются с работой Ко и соавт. [138], где изучалась диагностическая точность КТА и стресс-КТ сердца с аденозином по отношению к ФРК $\leq 0,8$ в выявлении преходящей ишемии в бассейне кровоснабжения КА со стенозами $\geq 50\%$, чувствительность, специфичность, ПЦПР и ПЦОР составили 76%, 84%, 82% и 79%, соответственно.

Для оценки перфузии миокарда используются два режима: статический и динамический. Как было отмечено ранее, динамический режим стресс-КТ сердца имеет более высокие показатели диагностической точности. Мы проводили стресс-КТ сердца в статическом режиме, что было обусловлено техническими возможностями томографа и может рассматриваться как ограничение данного исследования. Стресс-индуцированная ишемия миокарда оценивалась не только визуально, но и с помощью таких параметров, как коэффициент трансмуральной перфузии (TPR) и объем преходящей ишемии миокарда. Полученные результаты сравнительного анализа свидетельствуют об отрицательной умеренной взаимосвязи между степенью стеноза КА и значением TPR, что соответствует описанным в литературе данным. В исследовании, проведенном Liu и соавт. (2019), также изучалась взаимосвязь между степенью стеноза КА по данным КТА и выраженностью дефекта перфузии миокарда по данным TPR у пациентов с подозрением на ИБС [139]. Авторами была получена отрицательная корреляция умеренной силы, коэффициент Спирмена составил -0,55 ($p < 0,001$) [139]. В другой работе (2011) Cury и соавт. оценивали TPR при проведении стресс-КТ сердца с дипиридамолом у небольшой группы пациентов ($n=26$) без предшествующего коронарного анамнеза, но с выявленными преходящей ишемией миокарда по данным ОФЭКТ и показаниями к инвазивной КАГ [140]. Коэффициент корреляции Пирсона составил -0,74, что указывает на отрицательную умеренную взаимосвязь [140]. Более сильная корреляция (значения $r \geq |0,75|$ свидетельствуют о сильной

корреляции двух величин) в описанном исследовании может быть обусловлена тем, что выявленные стенозы КА были более 70%.

При изучении взаимосвязи показателей TPR и ФРК_{ИНВ} нами была выявлена корреляция умеренной силы (коэффициент Пирсона составил 0,52). Coenen и соавт. (2017) так же оценивали взаимосвязь вышеуказанных величин у 43 пациентов с известной или подозреваемой ИБС, у которых были проанализированы 94 КА [141]. Авторами была выявлена корреляция умеренной силы, коэффициент Пирсона составил 0,37 [141].

В целом коэффициент трансмуральной перфузии, определяемый в каждом сегменте миокарда при проведении стресс-КТ сердца, позволяет оценить выраженность преходящей ишемии миокарда, однако визуальная оценка нарушений перфузии миокарда продемонстрировала более высокие показатели диагностической точности в выявлении функционально значимых стенозов КА.

Данные литературы о корреляции объема преходящей ишемии миокарда при проведении стресс-КТ сердца со степенью стеноза КА и значением ФРК_{ИНВ} ограничены. В исследовании, проведенном Ко и соавт., у 40 пациентов изучалась диагностическая точность КТА и стресс-КТ сердца с аденозином в определении функционально значимых стенозов КА [142]. Перфузия миокарда оценивалась визуально и с помощью определения коэффициента трансмуральной перфузии. В качестве референсной методики выступал ФРК_{ИНВ} $\leq 0,8$. КТА и визуальная оценка перфузии (площадь под ROC-кривой 0,93) имеют большую диагностическую ценность в определении функционально значимых стенозов КА по сравнению с КТА и определением TPR (площадь под ROC-кривой 0,79), $p=0,0003$ [142]. Авторами другой работы изучалось прогностическое влияние результатов КТА, совмещенной с визуальной оценкой перфузии миокарда или определением TPR при проведении стресс-КТ сердца с аденозином, на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у 240 пациентов с болями в груди [143]. Linde и соавт. заключили, что точность прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, выраженная в площади под ROC-кривой, составляет 0,88 (0,83-0,92) для визуальной оценки перфузии миокарда и 0,8 (0,73-0,85) для индекса

трансмуральной перфузии. Кроме того, пациенты с объемом стресс-индуцированной ишемии миокарда $>10\%$ имеют менее благоприятный прогноз в плане развития сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с объемом преходящей ишемии $<10\%$, $p=0,0002$. По мнению авторов, объем стресс-индуцированной ишемии, составляющий $5,3\%$ миокарда ЛЖ, обладает предсказательной ценностью в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с чувствительностью 84% (64-96) и специфичностью 95% (91-97) [143].

Визуальная оценка нарушений перфузии миокарда и определение коэффициента трансмуральной перфузии при проведении стресс-КТ сердца дополняют КТА, позволяя выявить преходящую ишемию миокарда в бассейне пораженной КА и определить показания к реваскуляризации миокарда.

4.3 Сравнение результатов компьютерной томографии сердца со стресс-тестом и стресс-эхокардиографии в выявлении преходящей ишемии миокарда у пациентов с подозрением на стенокардию и стенозом коронарной артерии средней степени выраженности (50-85%)

В нашем исследовании чувствительность, специфичность, ПЦПР, ПЦОР и общая диагностическая точность стресс-КТ сердца с ЧПЭС в оценке функционально значимых стенозов КА составили $65,5\%$, $96,77\%$, $95,0\%$, $75,0\%$ и $81,67\%$, соответственно; чувствительность, специфичность, ПЦПР, ПЦОР и общая диагностическая точность стресс-ЭхоКГ с ВЭМ – $62,07\%$, $100,0\%$, $100,0\%$, $73,81\%$ и $81,67\%$, соответственно. Полученные нами результаты в целом соответствуют данным литературы [110, 111].

Показатели диагностической точности стресс-КТ сердца и стресс-ЭхоКГ анализировались по отношению к $\text{ФРК}_{\text{инв}}$ – $0,8$. В проведенной нами работе ложноотрицательные результаты обоих нагрузочных тестов наблюдались в $21,7\%$ случаев ($n=13$), из которых у $16,7\%$ пациентов ($n=10$) значения $\text{ФРК}_{\text{инв}}$ находились в диапазоне $0,7-0,8$.

Расхождения в результатах стресс-КТ сердца и стресс-ЭхоКГ наблюдалось в 50% случаев (4 из 8 пациентов с расхождениями результатов нагрузочных тестов) при значениях ФРК_{инв} так же в диапазоне 0,7-0,8.

Так, в исследовании PACIFIC 2 [144] сравнивалась диагностическая значимость других неинвазивных визуализирующих стресс-тестов (ОФЭКТ, ПЭТ и МРТ) у пациентов с известной ИБС, которым в дальнейшем проводили инвазивную КАГ с измерением ФРК. Гемодинамически значимым поражением считалось наличие хотя бы одного стеноза КА со значением ФРК_{инв} $\leq 0,8$. Среди включенных пациентов (n=189) в 63% случаев был выявлено функционально значимое поражение КА. Чувствительность ОФЭКТ составила 67% (95% ДИ 58-76%), ПЭТ – 81% (95% ДИ 72-87%), МРТ – 66% (95% ДИ 56-75%). Специфичность ОФЭКТ составила 61% (95% ДИ 48-72%), ПЭТ – 65% (95% ДИ 53-76%), МРТ – 62% (95% ДИ 49-74%). Диагностическая точность ОФЭКТ, ПЭТ и МРТ составила 65% (95% ДИ 58-72%), 75% (95% ДИ 68-81%) и 64% (95% ДИ 57-72%), соответственно.

При использовании авторами исследования в качестве порогового значения ФРК $\leq 0,75$, диагностическая точность вышеупомянутых стресс-тестов повысилась и составила для ОФЭКТ, ПЭТ и МРТ 69%, 79% и 71%, соответственно. Среди 25 пациентов со значениями ФРК в так называемой «серой зоне» (0,75-0,8) наибольшие изменения результатов наблюдались от ложноотрицательных до истинноотрицательных (16-18 пациентов в зависимости от методики). Только у 6-9 пациентов результаты изменились с истинноположительных на ложноположительные. Снижение порогового значения ФРК с 0,8 до 0,75 привело к повышению чувствительности без значимого изменения специфичности и, как следствие, улучшило диагностическую точность на 4-7% [144].

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными проведенных других исследований по показателям диагностической точности стресс-тестов. Относительно невысокие показатели чувствительности стресс-КТ сердца и стресс-ЭхоКГ в нашем исследовании объясняются тем, что ложноотрицательные результаты в основном наблюдались при значениях ФРК в

диапазоне 0,7-0,8, что также подтверждается данными других работ при использовании в качестве стресс-тестов других неинвазивных визуализирующих методик.

4.4 Сравнение показателей фракционного резерва кровотока, рассчитанного по данным компьютерной томографии, и измеренного при проведении коронароангиографии

В проведенной нами работе для расчета $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ использовали ранее разработанную методику, основанную на построении трехмерной математической модели коронарного русла [8]. Полученные результаты корреляционного анализа показали хорошую сопоставимость $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ и $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$, коэффициент Пирсона составил 0,86, что соответствует данным исследования, проведенного на другой группе пациентов со стенозами КА 50-75%, где коэффициент Пирсона составил 0,97 [145].

Существенным ограничением нашей работы явилось то, что в 35% случаев (7 из 20 пациентов) не удалось построить математическую модель для расчета $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ из-за выраженных артефактов вследствие массивного кальциноза КА, затрудняющего визуализацию просвета КА.

За рубежом единственно доступной методикой расчета $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ является алгоритм, разработанный компанией HeartFlow. Несмотря на определенные недостатки, метод HeartFlow FFR-CT имеет хорошую доказательную базу, что позволило включить его в клинические рекомендации [7].

Алгоритм метода HeartFlow FFR-CT совершенствовался постепенно. Первоначально выраженный кальциноз являлся ограничением метода, в последующем это было преодолено [146].

Результаты нашего исследования коррелируют с данными, полученными зарубежными авторами. Так, «в пилотное исследование DISCOVER-FLOW было включено 103 пациента с предполагаемой или известной ИБС и выявленными по данным КТА стенозами КА $\geq 50\%$, проанализировано 159 КА [147]. В качестве

референсной методики использовали $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}} \leq 0,8$. Диагностическая точность, чувствительность и специфичность $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ при оценке в каждой артерии составили 84,3%, 87,9% и 82,2%, соответственно. Коэффициент корреляции Пирсона между $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ и $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ равен 0,678, что указывает на умеренную взаимосвязь двух величин [147].

В последующее исследование (DeFACTO) были включены 252 пациента с предполагаемой или известной ИБС и 407 КА со стенозом $\geq 50\%$ [148]. Чувствительность и специфичность $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ по отношению к $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}} \leq 0,8$ оказались ниже, чем в исследовании DISCOVER–FLOW, и составили 80% и 61%, соответственно [148]. Проведенный позже анализ Leipsic и соавт. показал, что более низкий показатель специфичности мог быть обусловлен тем, что в 28% случаев пациенты не получали бета-блокаторы перед проведением КТА КА, а в 25% случаев – нитроглицерин [149].

В исследовании NXT так же изучалась диагностическая точность $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ по отношению к $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}} \leq 0,8$ в определении функционально значимых стенозов КА [150]. У 251 пациента с подозрением на ИБС проанализировано 484 КА со стенозами 30-90%. Чувствительность и специфичность изучаемой методики составили 84% и 86%, соответственно. По мнению авторов, улучшение диагностических показателей в исследовании NXT по сравнению с исследованием DISCOVER–FLOW, в частности в отношении специфичности, обусловлено улучшением физиологического моделирования и технологии $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$, а также повышенным вниманием к качеству КТ-изображений и соблюдению официальных рекомендаций по проведению КТА [150]. Нитроглицерин сублингвально перед КТА получили 99% пациентов, в технологии $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ были усовершенствованы физиологические модели микроциркуляторного сопротивления и автоматизированные методы обработки изображений для более точной идентификации границы просвета. Тем не менее у 13% пациентов, первоначально планирующих для включения в исследование с определением $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$, были получены непригодные для этого изображения КТА» [9, 150].

В настоящее время особое внимание уделяется изучению прогностических возможностей расчета ФРК_{КТ}, однако в проведенном нами исследовании такой задачи не было.

Оценка ФРК_{КТ} на основании данных КТА представляется перспективным методом для обследования пациентов перед принятием решения о проведении реваскуляризации миокарда. В нашем небольшом пилотном исследовании показана хорошая сопоставимость результатов ФРК_{КТ} и ФРК_{ИНВ} при использовании российской математической модели. «Ограничениями метода является трудоемкий ручной процесс реконструкции коронарного русла для каждого пациента, включающий корректное удаление кальцинатов, сглаживание контуров КА, удаление коротких и мелких ветвей. Создание алгоритма автоматической обработки геометрии коронарного русла для осуществления расчетов может способствовать дальнейшему изучению и широкому использованию метода» [9].

4.5 Влияние результатов компьютерной томографии сердца на обследование и лечение пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией и с подозрением на нестабильную стенокардию

В нашем исследовании у 29,5% пациентов, госпитализированных с предполагаемой стабильной стенокардией или с подозрением на ИС и невысокой клинической вероятностью тяжелого поражения коронарного русла, благодаря проведению КТА КА удалось исключить обструктивный коронарный атеросклероз.

Клиническая картина этой группы пациентов не соответствовала всем критериям типичной стенокардии [1, 6]. У 30 человек без ранее известного коронарного анамнеза КТА выявила начальный атеросклероз КА в 20 случаях и интактные КА – в 10 случаях. У трех больных с известной ИБС и реваскуляризацией миокарда в анамнезе КТА исключила рестеноз ранее имплантированных стентов или стенозы >50% в других КА. В результате этим пациентам удалось избежать проведения не только инвазивной КАГ, но и нагрузочных тестов.

Пациентам с начальным коронарным атеросклерозом и высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, рассчитанным по шкале SCORE [124], проведение КТА позволило повысить приверженность к гиполипидемической терапии. В 12 из 20 случаев неинвазивная визуализация коронарного русла методом КТА и выявление стенозов КА менее 50% явились убедительным доказательством необходимости приема гиполипидемической терапии для тех пациентов, которым ранее назначали статины, но в силу определенных причин профилактическую медикаментозную терапию они не принимали.

У 10 из 20 пациентов с необструктивным коронарным атеросклерозом по данным КТА были диагностированы стенозы КА около 40%. Известно, что антитромбоцитарная терапия не рекомендована в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений лицам без сердечно-сосудистых заболеваний [151]. Однако согласно данным литературы [152-154], использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) можно рассмотреть у отдельных категорий пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений без противопоказаний к АСК. В нашем исследовании таким пациентам с учетом диагностированных по данным КТА стенозов КА 40% лечащими врачами была рекомендована дезагрегантная терапия.

В исследовании SCOT-HEART [94], целью которого было изучение влияния КТА КА на диагностику, лечение и исходы пациентов, госпитализированных с подозрением на стабильную стенокардию, авторы отметили, что в группе КТА чаще назначалась профилактическая медикаментозная терапия, в том числе дезагрегантная (18% в группе КТА против 4% в группе стандартного обследования, $p < 0,0001$). Это было обусловлено тем, что проведение КТА повысило точность (ОР-2,56; 95% ДИ 2,33-2,79; $p < 0,0001$) и частоту выявления (ОР-1,09; 95% ДИ 1,02-1,17; $p = 0,0172$) коронарного атеросклероза. За время проведения исследования коронарный атеросклероз был диагностирован у 27% пациентов в группе КТА и у 1% пациентов в группе стандартного обследования ($p < 0,0001$), а диагноз стенокардии вследствие коронарного атеросклероза был установлен у 23%

пациентов в группе КТА и у 1% пациентов в группе стандартного обследования ($p < 0,0001$). После 1,7-летнего периода наблюдения авторы заключили, что выполнение КТА КА было связано со снижением на 38% частоты развития фатального и нефатального ИМ (скорректированное ОШ-0,62; 95% ДИ 0,38-1,01; $p=0,0527$), хотя разница была не существенная. Таким образом, КТА благодаря способности определять характер поражения коронарного русла играет важную роль в оценке прогноза пациентов с подозрением на ИБС и предотвращении нежелательных кардиальных событий, что отражено в рекомендациях 2024 года ЕОК по стабильной ИБС [2].

У 7,1% пациентов в результате проведение КТА было выявлено тяжелое поражение коронарного русла (стеноз КА $>85\%$, стеноз ствола ЛКА $>50\%$, стенозы проксимальных сегментов всех трех магистральных КА $>75\%$), при этом клиническая картина имела как типичный, так и не типичный для стенокардии характер. Данные КТА КА позволили этим больным избежать проведения стресс-ЭхоКГ и осложнений, связанных с нагрузочной пробой. Кроме того, при обструктивном поражении КА результаты стресс-ЭхоКГ бывают ложноотрицательными, что наблюдается в основном при однососудистом поражении и при поражении ОА [39].

В дальнейшем все пациенты с тяжелым поражением коронарного русла были направлены на инвазивную КАГ для решения вопроса о реваскуляризации миокарда. В семи случаях проведено ЧКВ со стентированием КА, в одном случае – операция КШ.

Тот факт, что у многих бессимптомных пациентов коронарный атеросклероз остается не диагностированным, пока не развиваются такие осложнения, как ИМ, подчеркивает важность определения тяжести поражения коронарного русла методом КТА.

У 63,4% пациентов, госпитализированных с предполагаемой стабильной стенокардией и с подозрением на ИБС, были выявлены стенозы КА средней степени выраженности. Для уточнения их функциональной значимости и определения дальнейшей тактики лечения проводились нагрузочные пробы. Кроме того, всем

пациентам со стенозами КА 50-85% была выполнена инвазивная КАГ с измерением ФРК_{ИНВ}. Решение о проведении реваскуляризации миокарда принималось на основании показателя ФРК_{ИНВ} $\leq 0,8$.

Обследование и лечение всех пациентов в нашем исследовании согласовывалось с действующими клиническими рекомендациями [1, 2, 4, 6, 7, 10]. В регистре EURICA было показано, что соблюдение клинических рекомендаций 2019 года ЕОК по ведению пациентов с хронической ИБС привело к уменьшению числа необоснованных КАГ (15% в группе Adoption of GL recommendations против 48% в группе Non-adoption of GL recommendations, $P < 0,001$) и, как следствие, к снижению частоты реваскуляризации миокарда (8% в группе Adoption of GL recommendations против 19% в группе Non-adoption of GL recommendations, $P < 0,001$). Кроме того, диагностическая польза выявления обструктивного атеросклероза со стенозами КА более 70% (60% в группе Adoption of GL recommendations против 39% в группе Non-adoption of GL recommendations, $P < 0,001$) и доля инвазивных КАГ, приведших к реваскуляризации миокарда (54% в группе Adoption of GL recommendations против 37% в группе Non-adoption of GL recommendations, $P < 0,001$) была выше в группе пациентов, обследование которых согласовывалось с вышеуказанными клиническими рекомендациями [132].

В нашем исследовании пациентам с выявленными по данным КТА стенозами КА 50-85%, несмотря на отрицательные результаты обоих нагрузочных тестов на выявление преходящей ишемии миокарда, проводилась инвазивная КАГ с измерением ФРК_{ИНВ}. При этом у 35% больных показатель ФРК_{ИНВ} составил $\leq 0,8$. В данной ситуации КТА помогла выявить пациентов со стенозами средней степени выраженности, провести им более детальное обследование и лечение.

Учитывая относительно невысокую чувствительность стресс-тестов (стресс-КТ сердца и стресс-ЭхоКГ), следует иметь в виду, что выявление по данным КТА стенозов КА средней степени выраженности при отрицательном результате нагрузочного теста и клинической картине, не позволяющей исключить стенокардию, пациенту может быть проведена КАГ с измерением ФРК_{ИНВ} для решения вопроса о реваскуляризации миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день в повседневной клинической практике во многих странах, включая РФ, для диагностики ИБС в основном используются неинвазивные визуализирующие методики, которые направлены на выявление преходящей ишемии миокарда. КТ КА, также относящаяся к неинвазивным диагностическим тестам, благодаря анатомической оценке коронарного русла позволяет с высокой точностью исключить обструктивное поражение КА и тем самым избежать проведения необоснованного инвазивного вмешательства. В некоторых случаях у пациентов с нетипичной клинической картиной КТА помогает выявить тяжелое поражение коронарного русла с более высокой чувствительностью, чем нагрузочные тесты. Способность КТ определять признаки нестабильности АСБ позволяет достаточно хорошо прогнозировать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Ценность отрицательного результата КТА в отношении риска смерти от ИБС или развития ИМ превосходит данный показатель стресс-тестов с визуализацией. Включение КТА в тактику обследования пациентов с подозрением на ИБС приводит к более эффективному первичному профилактическому лечению у больных с необструктивным атеросклерозом КА.

Более детальное обследование требуется при выявлении по данным КТ стенозов КА средней степени выраженности (50-85%). Для определения их функциональной значимости возможно проведение стресс-КТ сердца сразу после КТА в рамках одного исследования. Данный диагностический подход является перспективным направлением, позволяет выявить преходящую ишемию в зоне кровоснабжения симптом-связанной КА и определить показания к реваскуляризации миокарда не хуже, чем другие нагрузочные тесты с визуализирующей методикой.

Полученный в настоящей работе высокий показатель специфичности стресс-КТ сердца (96,77%) в выявлении функционально значимых стенозов КА по

отношению к инвазивно измеренному ФРК свидетельствует о том, что выявленная ишемия на основании данного метода может служить основанием для реваскуляризации миокарда. Учитывая одноцентровый дизайн нашего исследования и относительно небольшой размер выборки, для широкого внедрения метода необходимы более масштабные изучения.

Расчет $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ на основании данных ФРК, уже включенный в действующие клинические рекомендации, также является перспективным методом, позволяющим оценить функциональную значимость выявленных стенозов КА. Несмотря на хорошую сопоставимость результатов $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ и $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$, полученную в том числе в нашей работе (коэффициент корреляции Пирсона – 0,86), широкое применение метода $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ в клинической практике ограничено. Это обусловлено не только высокой стоимостью и трудоемкостью исследования, но и отсутствием доступного системного программного обеспечения. Таким образом, необходимы дальнейшие многоцентровые РКИ с включением большего числа пациентов и более длительным периодом наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. В исследуемой группе пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией и с подозрением на нестабильную стенокардию с низким риском неблагоприятных кардиальных событий в 50,8% случаев по данным КТА обструктивного атеросклероза не выявлено, что в 49,2% случаев позволило исключить ИБС, учитывая нетипичную клиническую картину стенокардии. В 49,2% случаев диагностирован обструктивный атеросклероз, из них 39% составили стенозы КА средней степени выраженности (50-85%), для уточнения гемодинамической значимости которых целесообразна функциональная оценка.

2. У пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией и с подозрением на нестабильную стенокардию стресс-КТ сердца с ЧПЭС позволяет определить функциональную значимость стенозов КА средней степени выраженности (50-85%) по отношению к ФРК_{ИНВ} с чувствительностью, специфичностью, ПЦПР, ПЦОР и общей диагностической точностью 65,52%, 96,77%, 95,0%, 75,0% и 81,67%, соответственно.

3. Диагностическая точность стресс-КТ сердца с ЧПЭС у пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией и с подозрением на нестабильную стенокардию сопоставима с диагностической точностью стресс-ЭхоКГ с ВЭМ (62,07%, 100,0%, 100,0%, 73,81% и 81,67%, соответственно). Сравнительный анализ показал хорошее соответствие результатов стресс-КТ сердца с ЧПЭС и стресс-ЭхоКГ с ВЭМ. Индекс Коэна составил 0,7. Ложноотрицательные результаты стресс-тестов по отношению к ФРК_{ИНВ}, в основном, наблюдаются при стенозах КА средней степени выраженности со значениями ФРК_{ИНВ} в диапазоне 0,7-0,8.

4. При тестировании прототипа модели неинвазивного расчета ФРК данные ФРК_{КТ}, рассчитанные на основе персонализированной трехмерной реконструкции КА, продемонстрировали сильную и статистически значимую взаимосвязь с результатами ФРК_{ИНВ} при корреляционном анализе, коэффициент Пирсона составил 0,86.

5. Проведение КТА на ранних этапах обследования пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией или подозрением на нестабильную стенокардию позволяет неинвазивно оценить тяжесть атеросклероза КА и выявить прогностически неблагоприятное поражение, в том числе при отрицательном результате стресс-тестов с визуализирующей методикой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с подозрением на стенокардию с низкой или промежуточной ПТВ коронарного атеросклероза для структурной оценки КА при отсутствии противопоказаний рекомендовано проведение КТА. В случае выявления стенозов КА средней степени выраженности для оценки их функциональной значимости может быть использована стресс-КТ сердца, особенно при невозможности проведения других методов функциональной оценки.

2. Пациентам с подозрением на стенокардию с неочевидной клинической картиной, у которых имеются факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при отрицательном результате нагрузочного теста (стресс-ЭхоКГ и др.) целесообразно проведение КТА для оценки степени стенозирования коронарного русла и исключения прогностически неблагоприятного поражения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ – атриовентрикулярный

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АСБ – атеросклеротическая бляшка

АСК – ацетилсалициловая кислота

АТК – артерия тупого края

АТФ – натрия аденозинтрифосфат

ВЭМ – велоэргометрия

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование

В/ч – высокочувствительный

ДА – диагональная артерия

ДИ – доверительный интервал

ЕОК – Европейское общество кардиологов

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КА – коронарные артерии

КАГ – коронароангиография

КИН – контраст индуцированная нефропатия

КТ – компьютерная томография

КТА – компьютерная томографическая ангиография

КШ – коронарное шунтирование

ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МЖП – межжелудочковая перегородка

МРК – моментальный резерв кровотока

МРТ – магнитно-резонансная томография

НС – нестабильная стенокардия

ОА – огибающая артерия

ОКС – острый коронарный синдром

ОР – отношение рисков

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОШ – отношение шансов

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПКА – правая коронарная артерия

ПКТ – перфузионная компьютерная томография

ПНА – передняя нисходящая артерия

ПТВ – предтестовая вероятность

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РКО – Российское кардиологическое общество

РФ – Российская Федерация

СД – сахарный диабет

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ФРК – фракционный резерв кровотока

ФРК_{ИНВ} – фракционный резерв кровотока, измеренный во время проведения инвазивной коронароангиографии

ФРК_{КТ} – фракционный резерв кровотока, рассчитанный на основании данных компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий

ХБП – хроническая болезнь почек

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧПЭС – чреспищеводная электрокардиостимуляция

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

FFR-CT – Computed tomography-derived fractional flow reserve – фракционный резерв кровотока, рассчитанный по данным компьютерной томографии

HU – Hounsfield Units – единицы Хаунсфилда

TPR – Transmural Perfusion Ratio – коэффициент трансмуральной перфузии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / О.Л. Барбараш, Ю.А. Карпов, В.В. Кашталап [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 201–250.
2. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes / C. Vrints, F. Andreotti, K. C. Koskinas [et al.] // European Heart Journal. – 2024. – Vol. 45. – № 36. – P. 3415–3537.
3. Predictors of Non-Obstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Elective Coronary Angiography / G. Peerwani, S. Aijaz, S. Sheikh [et al.] // Global Heart. – 2023. – Vol. 18. – № 1. – P. 26.
4. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024 / О.Л. Барбараш, Ю.А. Карпов, А.В. Панов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – № 9. – С. 166–229.
5. Роль компьютерной томографии в диагностике коронарного атеросклероза и его осложнений / А.А. Балахонова, Т.С. Сухина, Т.Н. Веселова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2024. – Т. 19. – № 1. – С. 7–15.
6. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41. – № 3. – P. 407–477.
7. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients with Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / S.S. Virani, L.K. Newby, S.V. Arnold [et al.] // Circulation. – 2023. – Vol. 148. – № 9. – P. 9–119.
8. Математическое моделирование коронарного кровотока для оценки функциональной значимости стенотического поражения по данным компьютерной томографии / С.К. Терновой, А.М. Чеповский, Т.Н. Веселова [и др.] // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. – 2019. – Т. 9. – № 2. – С. 205–212.

9. Оценка функциональной значимости стенозов коронарных артерий с помощью определения фракционного резерва кровотока на основании данных компьютерной томографической ангиографии / А. А. Балахонова, Т.Н. Веселова, Т.С. Сухина [и др.] // Системные гипертензии. – 2024. – Т. 21. – № 2. – С. 43–49.

10. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / M. Gulati, P.D. Levy, D. Mukhejee [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 144. – № 22. – P. 368-454.

11. Диагностическая значимость компьютерной томографии в комплексной оценке коронарных артерий и преходящей ишемии миокарда у пациентов с болями в груди / А.А. Балахонова, Т.Н. Веселова, Т.С. Сухина [и др.] // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. – 2024. – Т. 14. – № 2. – С. 19–30.

12. Возможности перфузионной компьютерной томографии миокарда в диагностике ишемической болезни сердца / Ю.А. Омаров, Т.С. Сухина, Т.Н. Веселова [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 10. – С. 122–131.

13. Перфузионная компьютерная томография миокарда с чреспищеводной электрокардиостимуляцией в качестве стресс-теста у больных с пограничными стенозами в коронарных артериях: сравнение с измерениями фракционного резерва кровотока / Ю.А. Омаров, Т.Н. Веселова, Р.М. Шахнович [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 1. – С. 4–11.

14. Омаров, Ю.А. Оценка функциональной значимости «пограничных» стенозов в коронарных артериях у больных с исходным диагнозом «острый коронарный синдром» на основании анализа перфузии миокарда с помощью объемной компьютерной томографии в покое и на фоне стресс-теста с чреспищеводной электрокардиостимуляцией: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.20; 3.1.25 / Омаров Юсуп Абакарович. – М., 2023. – 123 с.

15. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes / R. A. Byrne, X. Rossello, J.J. Coughlan [et al.] // *European Heart Journal*. – 2023. Vol. 44. – № 38. – P. 3720–3826.
16. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials / G. Siontis, D. Mavridis, J.P. Greenwood [et al.] // *The British Medical Journal*. – 2018. – Vol. 360. – P. 452.
17. Lucci, C. Unstable angina: A clinical entity on the verge of extinction? / C. Lucci, N. Cosentino, G. Marenzi // *International Journal of Cardiology*. – 2023. – Vol. 392:131329.
18. Braunwald, E. Unstable angina. A classification / E. Braunwald // *Circulation*. – 1989. – Vol. 80. – № 2. – P. 410–414.
19. Hamm, C.W, Braunwald, E. A classification of unstable angina revisited / C.W. Hamm, E. Braunwald // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – № 1. – P. 118–122.
20. Campeau, L. Letter: Grading of angina pectoris / L. Campeau // *Circulation*. – 1976. – Vol. 54. – № 3. – P. 522–523.
21. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-segment Elevation / J. P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 74. – P. 1289–1367.
22. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond–Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial / B. Foldyna, J.E. Udelson, J. Karády [et al.] // *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. – 2019. – Vol. 20. – № 5. – P. 574–581.
23. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina / J. Reeh, C.B. Therning, M. Heitmann [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40. – № 18. – P. 1426–1435.
24. Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease / G.A. Diamond, J.S. Forrester, M. Hirsch [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1980. – Vol. 65. – № 5. – P. 1210–1221.

25. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons / S.D. Fihn, J.M. Gardin, J. Abrams [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – № 25. – P. 354–471.

26. 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 / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – № 38. – P. 2949–3003.

27. Excellence NifHaC Chest pain. NICE pathway. Manchester: NICE, 2017. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/chest-pain>

28. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability / J. Knuuti, H. Ballo, L.E. Juarez-Orozco [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – № 35. – P. 3322–3330.

29. CT Myocardial perfusion imaging: a new frontier in cardiac imaging / S. Seitun, C. De Lorenzi, F. Cademartiri [et al.] // *BioMed Research International*. – 2018. – Vol. 2018. – № 1. – P. 21.

30. Dynamic myocardial CT perfusion imaging - state of the art / O. Sliwicka, I. Sechopoulos, A. Baggiano A [et al.] // *European Radiology*. – 2023. – Vol. 33. – № 8. – P. 5509–5525.

31. Karady, J. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease – Lessons from the major trials / J. Karady, J. Taron, A.A. Kammerlander, U. Hoffmann // *Herz*. – 2020. – Vol. 45. – № 5. – P. 421–430.

32. Al Jaroudi. Regadenoson: a new myocardial stress agent / W. Al Jaroudi, A.E. Iskandrian // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54. – № 13. – P. 1123–1130.

33. Chen, J.F. Adenosine receptors as drug targets – what are the challenges? / J.F. Chen, H.K. Eltzschig, B.B. Fredholm // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2013. – Vol. 12. – № 4. – P. 265–286.
34. Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole – a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance / S. Vasu, W.P. Bandettini, L.Y. Hsu [et al.] // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2013. – Vol. 15. – № 1. – P. 85–94.
35. Brink, H.L. Comparison of the safety of adenosine and regadenoson in patients undergoing outpatient cardiac stress testing / H.L. Brink, J.A. Dickerson, J.A. Stephens, K.K. Pickworth // *Pharmacotherapy*. – 2015. – Vol. 35. – № 12. – P. 1117–1123
36. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography / P.A. Pellikka, A. Arruda-Olson, F.A. Chaudhry [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2020. – Vol. 33. – № 1. – P. 1–41.
37. Саидова, М.А. Способ выявления скрытой коронарной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / М.А. Саидова, Ю.В. Ботвина, В.Н. Шитов // Патент RU 2 502 465 С1. Заявка: 2012125644/14/2012.06.20.
38. Feil, H. Electrocardiographic changes during attacks of angina pectoris / H. Feil, M.L. Seigel // *American Journal of Medical Sciences*. – 1928. – Vol. 175. – P. 255–260.
39. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography / P. Pellikka, S. Nagueh, A. Elhendy [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2007. – Vol. 20. – № 9. – P. 1021–1041.
40. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis / N. Mahajan, L. Polavaram, H. Vankayala [et al.] // *Heart*. – 2010. – Vol. 96. – № 12. – P. 956–966.
41. Enhanced Diagnostic Utility Achieved by Myocardial Blood Analysis: A Meta-Analysis of Noninvasive Cardiac Imaging in The Detection of Functional Coronary

Artery Disease / N. Dai, X. Zhang, Y. Zhang [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 221. – P. 665–673.

42. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial / P. McKavanagh, L. Lusk, P.A. Ball [et al.] // European Heart Journal of Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 16. – № 4. – P. 441–448.

43. Coronary CT angiography versus myocardial perfusion imaging for near-term quality of life, cost and radiation exposure: a prospective multicenter randomized pilot trial / J.K. Min, S. Koduru, A.M. Dunning [et al.] // Journal of Cardiovascular Computed Tomography. – 2012. – Vol. 6. – № 4. – P. 274–283.

44. Coronary Computed Tomography Angiography vs Functional Stress Testing for Patients with Suspected Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-analysis / A.J. Foy, S.S. Dhruva, B. Peterson [et al.] // Journal of the American Medical Association: Internal Medicine. – 2017. – Vol. 177. – № 11. – P. 1623–1631.

45. Functional Testing or Coronary Computed Tomography Angiography in Patients with Stable Coronary Artery Disease / M.E. Jorgensen, C. Andersson, B.L. Norgaard [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 69. – № 14. – P. 1761–1770.

46. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention / P.A. Tonino, B. De Bruyne, N.H. Pijls [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 360. – № 3. – P. 213–224.

47. Fundamentals in clinical coronary physiology: why coronary flow is more important than coronary pressure. / T.P. van de Hoef, M. Siebes, J.A. Spaan [et al.] // European Heart Journal. – 2015. – Vol. 36. – № 47. – P. 3312–3319.

48. Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses / N.H. Pijls, B. de Bruyne, K. Peels [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1996. – Vol. 334. – № 26. – P. 1703–1708.

49. Correlation between thallium-201 myocardial perfusion defects and the functional severity of coronary artery stenosis as assessed by pressure-derived myocardial

fractional flow reserve / H. Yanagisawa, T. Chikamori, N. Tanaka [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 66. – № 12. – P. 1105–1109.

50. Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease / S.A. Chamuleau, M. Meuwissen, B.L. van Eck-Smit [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. – Vol. 37. – № 5. – P. 1316–1322.

51. Christou, M.A. Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia / M.A. Christou, G.C. Siontis, D.G. Katritsis, J.P. Ioannidis // *American Journal of Cardiology*. – 2007. – Vol. 99. – № 4. – P. 450–456.

52. Jeremias, A. A Test in Context. Fractional Flow Reserve: Accuracy, Prognostic Implications and Limitations / A. Jeremias, A. Kirtane, G. Stone // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 69. – № 22. – P. 2748–2758.

53. Rationale and design of the Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) study / W.F. Fearon, P.A. Tonino, B. de Bruyne [et al.] // *American Heart Journal*. – 2007. – Vol. 154. – № 4. – P. 632–636.

54. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease / B. de Bruyne, N.H. Pijls, B. Kalesan [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367. – № 11. – P. 991-1001.

55. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial / G.J. Bech, B. de Bruyne, N.H. Pijls [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – № 24. – P. 2928–2934.

56. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve / P. Xaplanteris, S. Fournier, N.H. Pijls [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 379. – № 3. – P. 250–259.

57. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER study / N.H. Pijls, P. van Schaardenburgh, G. Manoharan [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49. – № 21. – P. 2105–2111.

58. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention versus medical therapy for patients with stable coronary lesions: Meta-analysis of individual patient data / F.M. Zimmermann, E. Omerovic, S. Fournier [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40. – № 2. – P. 180–186.

59. Deferral versus performance of percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial / F.M. Zimmermann, A. Ferrara, N.P. Johnson [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. – № 45. – P. 3182–3188.

60. Long-term outcome after deferral of revascularization in patients with intermediate coronary stenosis and gray-zone fractional flow reserve / Y. Shiono, T. Kubo, A. Tanaka [et al.] // *Circulation Journal*. – 2014. – Vol. 79. – № 1. – P. 91–95.

61. Du, Y. Optimal revascularization threshold of fractional flow reserve and its effect on outcomes: Perspectives from a high-volume center in China / Y. Du, B. Yang, J. Zhang, W. Liu // *Angiology*. – 2019. – Vol. 70. – № 5. – P. 423–430.

62. Treatment strategy modification and its implication on the medical cost of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in Japan / N. Tanaka, S. Kohsaka, T. Murata [et al.] // *Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73. – № 1. – P. 38–44.

63. One-year outcome of fractional flow reserve-based coronary intervention in Japanese daily practice: CVIT-DEFER registry / N. Tanaka, M. Nakamura, T. Akasaka [et al.] // *Circulation Journal*. – 2017. – Vol. 81. – № 9. – P. 1301–1306.

64. Blaziak, M. Fractional flow reserve-guided treatment in coronary artery disease: Clinical practice / M. Blaziak, S. Urban, M. Jura, W. Kuliczkowski // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. – 2021. – Vol. 30. – № 10. – P. 1075–1084.

65. Mohdnazri, S.R. Fractional Flow Reserve: Does a Cut-off Value add Value? / S.R. Mohdnazri, T.R. Keeble, A.S. Sharp // *Interventional Cardiology*. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. 17–26.

66. Coronary CT angiography versus intravascular ultrasound for estimation of coronary stenosis and atherosclerotic plaque burden: a meta-analysis / C. Fischer, E.

Hulten, P. Belur [et al.] // *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. – 2013. – Vol. 7. – № 4. – P. 256–266.

67. Diagnostic value of coronary CT angiography in comparison with invasive coronary angiography and intravascular ultrasound in patients with intermediate coronary artery stenosis: results from the prospective multicentre FIGURE-OUT (Functional Imaging criteria for GUiding REview of invasive coronary angiOgraphy, intravascular Ultrasound, and coronary computed Tomographic angiography) study / J.H. Doh, B.K. Koo, C.W. Nam [et al.] // *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. – 2014. – Vol. 15. – № 8. – P. 870–877.

68. Atherosclerosis evaluation and cardiovascular risk estimation using coronary computed tomography angiography / N.S. Nurmohamed, A.R. van Rosendael, I. Danad [et al.] // *European Heart Journal*. – 2024. – Vol. 45. – № 20. – P. 1783–1800.

69. Determination of lipid-rich plaques by artificial intelligence-enabled quantitative computed tomography using near-infrared spectroscopy as reference / H. Omori, H. Matsuo, S. Fujimoto [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2023. – Vol. 386:117363.

70. Computed Tomographic Angiography Characteristics of Atherosclerotic Plaques Subsequently Resulting in Acute Coronary Syndrome / S. Motoyama, M. Sarai, H. Harigaya [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54. – № 1. – P. 49–57.

71. Mortality Incidence of Patients with Non-Obstructive Coronary Artery Disease Diagnosed by Computed Tomography Angiography / N. Ahmadi, V. Nabavi, F. Hajsadeghi [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 107. – № 1. – P. 10–16.

72. Coronary CT Angiography versus Standard Evaluation in Acute Chest Pain / U. Hoffmann, Q.A. Truong, D.A. Schoenfeld [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367. – № 4. – P. 299–308.

73. Atrial Fibrillation: Diagnostic Accuracy of Coronary CT Angiography Performed with a Whole-heart 230-mm Spatial Resolution CT Scanner / D. Andreini, G. Pontone, S. Mushtaq [et al.] // *Radiology*. – 2017. – Vol. 284. – № 3. – P. 676–684.

74. Diagnostic performance of coronary CT angiography carried out with a novel whole-heart coverage high-definition CT scanner in patients with high heart rate / D. Andreini, S. Mushtaq, G. Pontone [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 257. – P. 325–331.
75. Changes in Medical Therapy and Lifestyle After Anatomical or Functional Testing for Coronary Artery Disease / J.A. Ladapo, U. Hoffmann, K.L. Lee [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5. – № 10. – P. 21.
76. Fordyce, C.B. Diagnostic Strategies for the Evaluation of Chest Pain: Clinical Implications From SCOT-HEART and PROMISE / C.B. Fordyce, D.E. Newby, P.S. Douglas // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67. – № 7. – P. 843–852.
77. Prognostic and Therapeutic Implications of Statin and Aspirin Therapy in Individuals With Nonobstructive Coronary Artery Disease. Results From the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) Registry / B.J. Chow, G. Small, Y. Yam [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2015. – Vol. 35. – № 4. – P. 981–989.
78. Effects of Cardiac Medications for Patients With Obstructive Coronary Artery Disease by Coronary Computed Tomographic Angiography: Results from the Multicenter CONFIRM Registry / J. Schulman-Marcus, B.O. Hartaigh, A.E. Giambrone [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 238. – № 1. – P. 119–125.
79. Age- and Sex-Related Differences in All-Cause Mortality Risk Based on Coronary Computed Tomography Angiography Findings: Results From the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 Patients Without Known Coronary Artery Disease / J.K. Min, A. Dunning, F.Y. Lin [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2011. – Vol. 58. – № 8. – P. 849–860.
80. Sex-Specific Associations Between Coronary Artery Plaque Extent and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: The CONFIRM Long-Term registry / J. Schulman-Marcus, B.O. Hartaigh, H. Gransar [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. – 2016. – Vol. 9. – № 4. – P. 364–372.

81. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events / M.S. Bittencourt, E. Hulten, B. Ghoshhajra [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2014. – Vol. 7. – № 2. – P. 282–291.
82. Coronary Atherosclerotic Precursors of Acute Coronary Syndromes / H.J. Chang, F.Y. Lin, S.E. Lee [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71. – № 22. – P. 2511–2522.
83. Use of High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaque Detection for Risk Stratification of Patients With Stable Chest Pain: A Secondary Analysis of the PROMISE Randomized Clinical Trial / M. Ferencik, T. Mayrhofer, D.O. Bittner [et al.] // *Journal of the American Medical Association: Cardiology*. – 2018. – Vol. 3. – № 2. – P. 144–152.
84. Low-Attenuation Noncalcified Plaque on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Myocardial Infarction: Results From the Multicenter SCOT-HEART Trial (Scottish Computed Tomography of the HEART) / M.C. Williams, J. Kwiecinski, M. Doris [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – № 18. – P. 1452–1462.
85. Deep learning-enabled coronary CT angiography for plaque and stenosis quantification and cardiac risk prediction: an international multicentre study / A. Lin, N. Manral, P. McElhinney [et al.] // *The Lancet Digital Health*. – 2022. – Vol. 4. – № 4. – P. 256–265.
86. AI-Guided Quantitative Plaque Staging Predicts Long-Term Cardiovascular Outcomes in Patients at Risk for Atherosclerotic CVD / N.S. Nurmohamed, M.J. Bom, R.A. Jukema [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. – 2024. – Vol. 17. – № 3. – P. 269–280.
87. Coronary artery disease grading by cardiac CT for predicting outcome in patients with stable angina / C.U. Oeing, M.B. Matheson, M.R. Ostovaneh [et al.] // *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. – 2023. – Vol. 17. – № 5. – P. 310–317.
88. Doris, M. Coronary CT Angiography as a Diagnostic and Prognostic Tool: Perspectives from the SCOT-HEART Trial / M. Doris, D.E. Newby // *Current Cardiology Reports*. – 2016. – Vol. 18. – № 2. – P. 18.

89. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST) 2021 / О.Л. Барбараш, А.Л. Комаров, Е.П. Панченко [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. – № 4. – С. 6–59.
90. Coronary CT Angiography for Suspected ACS in the Era of High-Sensitivity Troponins: Randomized Multicenter Study / A. Dedic, M.M. Lubbers, J. Schaap [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 67. – № 1. – P. 16–26.
91. The RAPID-CTCA trial (Rapid Assessment of Potential Ischaemic Heart Disease with CTCA) - a multicentre parallel-group randomised trial to compare early computerised tomography coronary angiography versus standard care in patients presenting with suspected or confirmed acute coronary syndrome: study protocol for a randomised controlled trial / A.J. Gray, C. Roobottom, J.E. Smith [et al.] // Trials. – 2016. – Vol. 17. – № 1. – P. 579.
92. Selective Referral Using CCTA Versus Direct Referral for Individuals Referred to Invasive Coronary Angiography for Suspected CAD: A Randomized, Controlled, Open-Label Trial / H.J. Chang, F.Y. Lin, D. Gebow [et al.] // Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging. – 2019. – Vol. 12. – № 7. – P. 1303–1312.
93. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain / P. Maurovich-Horvat, M. Bossertdt, K.F. Kofoed [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 386. – № 17. – P. 1591–1602.
94. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial / D. Newby, M. Williams, A. Hunter [et al.] // The Lancet. – 2015. – Vol. 385. – № 9985. – P. 2383–2391.
95. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease / P.S. Douglas, U. Hoffmann, M.R. Patel [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372. – № 14. – P. 1291–1300.

96. Visual-functional mismatch between coronary angiography and fractional flow reserve / S.J. Park, S.J. Kang, J.M. Ahn [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Intervention*. – 2012. – Vol. 5. – № 10. – P. 1029–1036.
97. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses / G. Toth, M. Hamilos, S. Pyxaras [et al.] // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – № 40. – P. 2831–2838.
98. Myocardial Computed Tomography Perfusion / K.R. Branch, R.D. Haley, M.S. Bittencourt [et al.] // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. – 2017. – Vol. 7. – № 5. – P. 452–462.
99. Cardiac CT Perfusion and FFR CTA: Pathophysiological Features in Ischemic Heart Disease / S. Seitun, A. Clemente, C. de Lorenzi [et al.] // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. – 2020. – Vol. 10. – № 6. – P. 1954–1978.
100. Diagnostic accuracy of static CT perfusion for the detection of myocardial ischemia. A systematic review and meta-analysis / M.H. Sogaard, K.F. Kofoed, J.J. Linde [et al.] // *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. – 2016. – Vol. 10. – № 6. – P. 450–457.
101. Dynamic Stress Computed Tomography Myocardial Perfusion for Detecting Myocardial Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Lu, S. Wang, A. Sirajuddin [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 258. – P. 325–331.
102. Additional diagnostic value of new CT imaging techniques for the functional assessment of coronary artery disease: a meta-analysis / M. Hamon, D. Geindreau, L. Guittet [et al.] // *European Radiology*. – 2019. – Vol. 29. – № 6. – P. 3044–3061.
103. Anatomical and Functional Computed Tomography for Diagnosing Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease: A Meta-analysis / C. Celeng, T. Leiner, P. Maurovich-Horvat [et al.] // *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. – 2019. – Vol. 12. – № 7. – P. 1316–1325.
104. Computed tomographic evaluation of myocardial ischemia / Y. Tanabe, A. Kurata, T. Matsuda [et al.] // *Japanese Journal of Radiology*. – 2020. – Vol. 38. – № 5. – P. 411–433.

105. Cost-Effectiveness of Cardiovascular Imaging for Stable Coronary Heart Disease / S. Walker, E. Cox, B. Rothwell [et al.] // *Heart*. – 2021. – Vol. 107. – № 5. – P. 381–388.

106. Prognostic Value of Stress Dynamic Myocardial Perfusion CT in a Multicenter Population With Known or Suspected Coronary Artery Disease / F.G. Meinel, F. Pugliese, U.J. Schoepf [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2017. – Vol. 208. – № 4. – P. 761–769.

107. Accuracy of Myocardial Blood Flow Estimation From Dynamic Contrast Enhanced Cardiac CT Compared With PET / A.M. Alessio, M. Bindschadler, J.M. Busey [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2019. – Vol. 12. – № 6. – P. 11.

108. Stress Computed Tomography Perfusion Versus Fractional Flow Reserve CT Derived in Suspected Coronary Artery Disease: The PERFECTION Study / G. Pontone, A. Baggiano, D. Andreini [et al.] // *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. – 2019. – Vol. 12. – № 8. – P. 1487–1497.

109. Sequential Strategy Including FFR(CT) Plus Stress-CTP Impacts on Management of Patients with Stable Chest Pain: the Stress-CTP RIPCORDER Study / A. Baggiano, L. Fusini, A. Del Torto [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – № 7. – P. 17.

110. Diagnostic performance of non-invasive imaging for stable coronary artery disease: A meta-analysis / G. Pontone, A.I. Guaricci, S.C. Palmer [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 300. – P. 276–281.

111. 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.E. Aidi [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2015. – Vol. 8. – № 1. – P. 7.

112. Comparison of Computed Tomography derived Fractional Flow Reserve to invasive Fractional Flow Reserve in Diagnosis of Functional Coronary Stenosis: A Meta-Analysis / P. Agasthi, A. Kanmanthareddy, C. Khalil [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 9.

113. FDA. 510(k) Premarket Notification. [Internet] Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm>

114. NICE. HeartFlow FFRCT for estimating fractional flow reserve from coronary CT angiography. Medical technologies guidance [MTG32]. [Internet] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg32>

115. A of Fractional Flow Reserve by Computed Tomographic Angiography-guided Diagnostic Strategies vs. Usual Care in Patients With Suspected Coronary Artery Disease: The Prospective Longitudinal Trial of FFR_{CT}: Outcome and Resource Impacts Study / P.S. Douglas, G. Pontone, M.A. Hlatky [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. – № 47. – P. 3359–3367.

116. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry / T.A. Fairbairn, K. Nieman, T. Akasaka [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – № 41. – P. 3701–3711.

117. Rationale, design and goals of the HeartFlow assessing diagnostic value of non-invasive FFRCT in Coronary Care (ADVANCE) registry / K.M. Chinnaiyan, T. Akasaka, T. Amano [et al.] // *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. – 2017. – Vol. 11. – № 1. – P. 62–67.

118. Fractional flow reserve derived from computed tomography coronary angiography in the assessment and management of stable chest pain: the FORECAST randomized trial / N. Curzen, Z. Nicholas, B. Stuart [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 37. – P. 3844–3852.

119. On-Site Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve to Guide Management of Patients With Stable Coronary Artery Disease: The TARGET Randomized Trial / J. Yang, D. Shan, X. Wang [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 147. – № 18. – P. 1369–1381.

120. Combination of coronary CT angiography, FFRCT, and risk factors in the prediction of major adverse cardiovascular events in patients suspected CAD / S. Wada, Y. Iwanaga, M. Nakai [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2023. – Vol. 46. – № 5. – P. 494–501.

121. Prognostic Value of Coronary CT Angiography–derived Fractional Flow Reserve on 3-year Outcomes in Patients with Stable Angina / K.T. Madsen, B.L. Norgaard, K.A. Ovrehus [et al.] // *Radiology*. – 2023. – Vol. 308. – № 3. – P. 10.
122. Comparison of an Initial Risk-Based Testing Strategy vs Usual Testing in Stable Symptomatic Patients With Suspected Coronary Artery Disease. The PRECISE Randomized Clinical Trial / P.S. Douglas, M.G. Nanna, M.D. Kelsey [et al.] // *Journal of the American Medical Association Cardiology*. – 2023. – Vol. 8. – № 10. – P. 904–914.
123. Diagnostic Accuracy of a Machine-Learning Approach to Coronary Computed Tomographic Angiography–Based Fractional Flow Reserve / A. Coenen, Y.H. Kim, M. Kruk [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2018. – Vol. 11. – № 6. – P. 11.
124. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. – Т. 29. – № 9. – С. 230–329.
125. CAD-RADS™ 2.0 – 2022 Coronary Artery Disease – Reporting and Data System An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Cardiology (ACC), the American College of Radiology (ACR) and the North America Society of Cardiovascular Imaging (NASCI) / R.C. Cury, J. Leipsic, S. Abbara [et al.] // *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. – 2022. – Vol. 16. – № 6. – P. 536–557.
126. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association / M.D. Cerqueira, N.J. Weissman, V. Dilsizian [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – № 4. – P. 539–542.
127. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study / C.E. Rochitte, R.T. George, M.Y. Chen [et al.] // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – № 17. – P. 1120–1130.

128. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and Standards Committee and the Chamber quantification Writing group, developed in conjunction with the European Association of echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2005. – Vol. 18. – № 12. – P. 1440–1463.

129. Аксенов, А.А. FlowVision: Индустриальная вычислительная гидродинамика / А.А. Аксенов // *Компьютерные исследования и моделирование*. – 2017. – Т. 9. – № 1. – С. 5–20.

130. Prevalence and Prognosis of Nonobstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography or Coronary Computed Tomography Angiography / Z. J. Wang, L.L. Zhang, S. Elmariah [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2017. – Vol. 92. – № 3. – P. 329–346.

131. A Long-Term Prognostic Value of Coronary CT Angiography in Suspected Coronary Artery Disease / D. Andreini, G. Pontone, S. Mushtaq [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. – 2012. – Vol. 5. – № 7. – P. 690–701.

132. Use of cardiac imaging in chronic coronary syndromes: the EURECA Imaging registry / N. Danilo, L. Riccardo, G. Alessia [et al.] // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44. – № 2. – P. 142–158.

133. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging / D. Neglia, D. Rovai, C. Caselli C [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2015. – Vol. 8. – № 3. – P. 10.

134. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction / D.E. Newby, P.D. Adamson, C. Berry [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 379. – № 10. – P. 924–933.

135. Tekinhatun, M. Comparison of coronary CT angiography and invasive coronary angiography results / M. Tekinhatun, I. Akbudak, M. Ozbek, M. Turmak // *Irish Journal of Medical Science*. – 2024. – Vol. 193. – № 5. – P. 2239–2248.

136. Нарушение перфузии миокарда левого желудочка при неизмененных коронарных артериях по данным объемной компьютерной томографии, совмещенной с фармакологической пробой аденозинтрифосфатом / Г.Н. Соболева, С.А. Гаман, С.К. Терновой [и др.] // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики.

137. 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 [и др.] // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16. – № 2. – С. 53–58.

138. Computed tomography stress myocardial perfusion imaging in patients considered for revascularization: a comparison with fractional flow reserve / B.S. Ko, J.D. Cameron, I.T. Meredith [et al.] // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – № 1. – P. 67–77.

139. Achieving Low Radiation Dose in “One-Stop” Myocardial Computed Tomography Perfusion Imaging in Coronary Artery Disease Using 16-cm Wide Detector CT / K. Liu, K. Diao, S. Hu [et al.] // Academic Radiology. – 2019. – Vol. 27. – № 11. – P. 1531–1539.

140. Dipyridamole stress and rest transmural myocardial perfusion ratio evaluation by 64 detector-row computed tomography / R.C. Cury, T.A. Magalhaes, A.T. Paladino [et al.] // Journal of Cardiovascular Computed Tomography. – 2011. – Vol. 5. – № 6. – P. 443–448.

141. Diagnostic value of transmural perfusion ratio derived from dynamic CT-based myocardial perfusion imaging for the detection of hemodynamically-relevant coronary artery stenosis / A. Coenen, M. Lubbers, A. Kurata [et al.] // European Radiology. – 2017. – Vol. 27. – № 6. – P. 2309–2316.

142. Combined CT Coronary Angiography and Stress Myocardial Perfusion Imaging for Hemodynamically Significant Stenoses in Patients With Suspected Coronary Artery Disease: A Comparison With Fractional Flow Reserve / B.S. Ko, J.D. Cameron, M. Leung [et al.] // Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging. – 2012. – Vol. 5. – № 11. – P. 1097–1111.

143. Prediction of clinical outcome by myocardial CT perfusion in patients with low-risk unstable angina pectoris / J.J. Linde, M. Sogaard, J.T. Kuhl [et al.] // *International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2017. – Vol. 33. – № 2. – P. 261–270.

144. Functional stress imaging to predict abnormal coronary fractional flow reserve: the PACIFIC 2 study / R.S. Driessen, P.A. van Diemen, P.G. Raijmakers [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – № 33. – P. 3118–3128.

145. Оценка фракционного резерва кровотока по данным компьютерной томографии: сравнение расчетных показателей с результатами инвазивных измерений / Т.Н. Веселова, С.К. Терновой, А.М. Чеповский [и др.] // *Кардиология*. – 2021. – Т. 61. – № 7. – С. 28–35.

146. Cardiac computed tomography: from anatomy to function / R. Maragna, S. Mushtaq, A. Baggiano A [et al.] // *European Heart Journal Supplements*. – 2023. – Vol. 25 (Supplement C). – P. 49–57.

147. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms: Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study / B.K. Koo, A. Erglis, J.H. Doh [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 58. – № 19. – P. 1989–1997.

148. Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve From Anatomic CT Angiography / J.K. Min, J. Leipsic, M.J. Pencina [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2012. – Vol. 308. – № 12. – P. 1237–1245.

149. CT Angiography (CTA) and diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve: Results from the determination of fractional flow reserve by anatomic CTA (DeFACTO) study / J. Leipsic, T.H. Yang, A. Thompson [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2014. – Vol. 202. – № 5. – P. 989–994.

150. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps) / B.L.

Norgaard, J. Leipsic, S. Gaur [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63. – № 12. – P. 1145–1155.

151. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, А.А. Аншелес [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2023. – Т. 28. – № 5. – С. 119–249.

152. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis / S. Halvorsen, F. Andreotti, J.M. ten Berg [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64. – № 3. – P. 319–327.

153. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease / S. Yusuf, P. Joseph, A. Dans [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384. – № 3. – P. 216–228.

154. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials / S. Seidu, S.K. Kunutsor, H.D. Sesso [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2019. – Vol. 18. – № 1. – P. 15.