

Даренский Д.И., Грамович В.В., Жарова Е.А.

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ СТЕНОЗОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОГРАНИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Российский кардиологический научно-производственный комплекс»

Минздрава России, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, г. Москва, Россия

Darenskiy D.I., Gramovich V.V., Zharova E.A.

## USING NON-INVASIVE METHODS FOR EVALUATING MYOCARDIAL ISCHEMIA IN ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF INTERMEDIATE CORONARY ARTERY STENOSES IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

Russian Cardiology Research and Production Complex,

Ministry of Health, Moscow, Russia

### РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрены основные вопросы использования общепринятых в клинической практике неинвазивных методов верификации ишемии миокарда (стандартная проба с физической нагрузкой под контролем ЭКГ, стресс-эхокардиография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография в сочетании со стресс-тестами) с целью определения функциональной значимости пограничных стенозов коронарных артерий (50-70% по диаметру просвета).

**Ключевые слова:** неинвазивные методы, ИБС, пограничные коронарные стенозы.

### ABSTRACT

Key points of using non-invasive methods for evaluating myocardial ischemia (exercise electrocardiogram, stress echocardiography, single photon emission computed tomography and myocardial perfusion imaging with stress-test) in clinical practice to determine the functional significance of intermediate coronary artery stenoses (50-70% of the vascular lumen) are discussed in the review.

**Key words:** non-invasive methods, IHD, intermediate coronary stenoses.

### Сведения об авторах:

<b>Владимир Владимирович Грамович</b>	к.м.н., научный сотрудник отдела хронической ИБС института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 8-495-414-68-61, vgramovich@yandex.ru, 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; PhD, research associate of the department of chronic coronary artery disease, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia, 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., Building 15 a
<b>Екатерина Александровна Жарова</b>	д.м.н., профессор, заведующая отделом хронической ИБС института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 8-495-414-64-55, ekazharova@yandex.ru, 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; Doctor of Science, Prof., chief of the department of chronic coronary artery disease, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia, 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., Building 15 a

**Автор, ответственный за связь с редакцией:**  
**Дмитрий Иванович Даренский**

аспирант отдела хронической ИБС института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 8-495-414-68-02, darensky.dmitrij@yandex.ru, 105077, Россия, г. Москва, Измайловский бульвар, д. 56, кв. 23;  
PhD student, department of chronic coronary artery disease, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia, Moscow, 105077, Russia, Moscow, Izmailovskiy Bulvar, d. 56, kv. 23

## ВВЕДЕНИЕ

У пациентов, страдающих хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), целесообразность проведения реваскуляризации миокарда определяется функциональной значимостью выявленных коронарных стенозов [1-6]. Исследования FAME-I, II и DEFER подтвердили, что проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с учетом функциональной значимости коронарных стенозов не только улучшает качество жизни больных ИБС, но и уменьшает расходы на проведение реваскуляризации миокарда, а в ряде случаев способно снизить риск сердечно-сосудистых событий [7-9]. Несмотря на это, на фоне непрерывно увеличивающегося числа интервенционных вмешательств на коронарных артериях доля «необоснованных» ЧКВ остается достаточно высокой [10]. Так, по данным Нью-Йоркского регистра ЧКВ с июля 2009 по декабрь 2010 года больным с хронической ИБС было проведено около 34000 вмешательств, из них в 14,3% случаев проведение ангиопластики было признано нецелесообразным, а в 49,6% случаев не имело достаточных обоснований (отсутствие верификации ишемии миокарда) [11].

На сегодняшний день в клинической практике отсутствует единый общепризнанный «золотой» стандарт для верификации ишемии миокарда [1, 10, 12]. Оценка значимости стенозов коронарных артерий, основанная лишь на данных коронароангиографии (КАГ), обладает рядом существенных ограничений. Например, даже 80-90% стеноз коронарной артерии может быть функционально не значимым за счет коллатерального кровотока и механизмов «ишемического прекодиционирования» [12]. Наиболее часто расхождения в оценке значимости коронарных стенозов отмечаются при пограничном сужении просвета артерии (от 50% до 70%) [1, 7-9, 14-17]. В связи с этим современные клинические рекомендации указывают на необходимость оценивать функциональную значимость пограничных стенозов коронарных артерий перед проведением ЧКВ [3-6]. С этой целью применяются как инвазивные, так и неинвазивные методы. Среди неинвазивных исследований широкое распространение в клинической практике получили такие методики как проба с физической нагрузкой под контролем ЭКГ, стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОЭКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) в сочетании со стресс-тестом [1, 3-6]. В данном обзоре рассмотрены основные неинвазивные методы, используемые для оценки функциональной значимости коронарных стенозов.

### Проба с физической нагрузкой под контролем ЭКГ

Проба с физической нагрузкой под контролем ЭКГ была предложена в 60-х годах XX века и на сегодняшний день прочно вошла в алгоритмы обследования больных с ИБС. Данный

метод основан на выявлении ишемических изменений на ЭКГ на фоне дозированной физической нагрузки.

Возникающие при ишемии миокарда метаболические изменения приводят к изменению электрической активности кардиомиоцитов, что отображается на ЭКГ, прежде всего, изменениями сегмента ST и зубца T. При этом депрессия сегмента ST является признаком субэндокардиальной ишемии миокарда, а элевация сегмента ST указывает на её трансмуральный характер. Важно отметить, что определить зону ишемии миокарда возможно лишь в случае выявления достоверной элевации сегмента ST, так как при депрессии сегмента ST ишемия может иметь диффузный характер или локализоваться в противоположной по отношению к регистрирующему электроду стенке [18-20].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Американской ассоциации сердца совместно с Американской коллегией кардиологов (ААС/АКК) к достоверным ишемическим изменениям на ЭКГ относятся: появление при нагрузке или в раннем восстановительном периоде горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST  $\geq 1,0$  мм и/или элевации сегмента ST  $> 1,0$  мм на расстоянии 60-80 мс от точки J (в отведениях без патологического зубца Q). При косовосходящей депрессии сегмента ST за «положительный» критерий принимается снижение сегмента ST  $\geq 2,0$  мм [3, 4, 18].

По данным мета-анализа 147 исследований, посвященных оценке диагностической точности пробы с физической нагрузкой под контролем ЭКГ в выявлении ИБС, средняя чувствительность метода составила 68% (были отмечены значения в пределах от 23% до 100%), а специфичность – 77% (значения в пределах от 17% до 100%) [19]. При однососудистом поражении чувствительность указанного теста была в пределах от 25% до 71% [21]. Такие расхождения в результатах объясняются выраженной разнородностью больных, включенных в данные исследования.

Выявлено множество факторов, оказывающих существенное влияние на диагностическую точность теста с физической нагрузкой. У больных с исходными изменениями на ЭКГ в покое, затрагивающими сегмент ST и зубец T, например, при блокаде ножек пучка Гиса, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), феномене предвозбуждения желудочков, рубцовом поражении миокарда с формированием аневризмы, искусственном ритме сердца или приеме сердечных гликозидов, в сравнении с пациентами с исходно «неизменной» ЭКГ отмечается более низкая специфичность и высокая частота ложноположительных результатов [20]. Проведение так называемого симптом-лимитированного или максимального нагрузочного теста позволяет добиться более высоких диагностических показателей в сравнении со стандартным протоколом нагрузки, при котором достигается лишь 85% от максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) [18, 21]. Сочетание «ишемических» изменений на ЭКГ и таких клинических проявлений ишемии миокарда как ангинозные боли

и/или выраженная одышка существенно повышают предсказательную ценность положительного результата нагрузочного теста [3, 4, 18, 19]. Кроме этого, выявлена достоверная взаимосвязь диагностической точности данного метода с возрастом и полом пациентов, так достоверность результата исследования была выше у пожилых людей и лиц мужского пола [18]. На основании вышеизложенного, было предложено исходно оценивать информативность нагрузочного теста с ЭКГ и предтестовую вероятность ИБС у каждого конкретного пациента. В случае низкой предтестовой вероятности ИБС или наличии исходных изменений на ЭКГ, искажающих интерпретацию изменений сегмента ST при нагрузке, от проведения стандартной пробы с физической нагрузкой рекомендовано воздержаться или использовать стресс-тесты с визуализацией миокарда [18, 19].

В соответствии с концепцией «ишемического» каскада изменение электрической активности миокарда является предпоследним этапом, предшествующим болям ангинозного характера. В связи с чем прекращение нагрузочного теста с ЭКГ до достижения необходимого уровня нагрузки приводит к повышению частоты ложноотрицательных результатов [3, 4, 18].

Согласно рекомендациям ЕОК от 2013 года и ААС/АКК от 2012 года по ведению больных со стабильной ИБС проба с физической нагрузкой под контролем ЭКГ рекомендована как первоначальный метод верификации стресс-индуцированной ишемии миокарда у пациентов с болями ангинозного характера и промежуточной предтестовой вероятностью ИБС с классом рекомендации I и уровнем доказательности A (ААС/АКК) / B (ЕОК) [3, 4]. При определении функциональной значимости коронарных стенозов на фоне многососудистого поражения необходимо не только выявлять ишемию миокарда, но и определять её зону. Вследствие чего при планировании ЧКВ рекомендовано использовать стресс-тест в сочетании с визуализацией миокарда [3, 4].

До настоящего времени нет отдельных крупных исследований, в которых изучалась диагностическая ценность пробы с физической нагрузкой под контролем ЭКГ при определении функциональной значимости пограничных коронарных стенозов. Однако по данным мета-анализа достоверной разницы в диагностической точности данного метода при оценке функциональной значимости коронарных стенозов со степенью сужения  $\geq 50\%$  и  $\geq 70\%$  обнаружено не было [19].

Таким образом, в силу ряда причин использование пробы с физической нагрузкой под контролем ЭКГ при оценке функциональной значимости пограничных стенозов коронарных артерий затруднено и недостаточно обосновано. Прежде всего, низкая чувствительность и специфичность метода снижает его ценность при определении показаний к проведению ЧКВ у больных с пограничными стенозами [18-20]. Кроме того, метод не позволяет выявлять бассейн кровоснабжения симптом-связанной артерии при многососудистом поражении коронарного русла [19, 20]. И наконец, наличие исходных изменений на ЭКГ (см. выше) значительно снижает его диагностическую ценность. В то же время, применение пробы с физической нагрузкой под контролем ЭКГ в сочетании с такими методами визуализации миокарда как ЭхоКГ и ОЭКТ способно её существенно повысить.

## Стресс-эхокардиография

Стресс-ЭхоКГ – это один из наиболее распространенных в клинической практике методов верификации стресс-индуцированной ишемии миокарда [3, 4], представляющий собой сочетание двухмерной эхокардиографии с физической нагрузкой, фармакологической нагрузкой или электрокардиостимуляцией [22]. При этом дозированная физическая нагрузка осуществляется на тредмиле или велоэргометре по тем же принципам, что и при стандартном нагрузочном тесте. Проведение фармакологической нагрузки (добутамин или вазодилаторы) и электрокардиостимуляции осуществляются ступенчато согласно рекомендованным протоколам [22].

В основе метода стресс-ЭхоКГ лежит выявление преходящих нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ в случае появления ишемии на фоне задаваемой нагрузки. Миокард ЛЖ условно разделяется на 16 или 17 сегментов. Как правило, эхокардиографические изображения регистрируются в парастернальных позициях по короткой и длинной осям, а также апикальных четырех-, двух- и трехкамерных позициях в состоянии покоя и на пике нагрузки либо в течение первых 1-2 минут восстановительного периода. Затем проводится анализ сократимости миокарда ЛЖ путем сопоставления полученных изображений [22].

В норме в ответ на нагрузку нормокинетические в покое сегменты остаются без изменения или переходят в состояние гиперкинеза. Ишемическим ответом на нагрузку считается преходящее ухудшение сократительной функции, как минимум, в двух смежных сегментах миокарда ЛЖ [3, 4, 22]. Получение достоверных результатов стресс-ЭхоКГ возможно лишь при условии удовлетворительной визуализации эндокарда большинства сегментов миокарда [22]. Кроме этого рекомендовано учитывать общую сократительную функцию миокарда ЛЖ, так как падение фракции выброса и увеличение объема ЛЖ на пике нагрузки является дополнительным признаком ишемии миокарда, характерным для тяжелой ИБС [21, 22].

Согласно концепции «ишемического каскада» нарушения сократимости миокарда выявляются до появления «ишемической» динамики на ЭКГ и болей ангинозного характера [23-25]. В связи с этим использование стресс-ЭхоКГ позволяет выявлять ишемию миокарда на более ранних этапах нагрузочного теста в сравнении со стандартной пробой с физической нагрузкой [22, 26].

Стресс-ЭхоКГ не рекомендуется использовать в качестве первичного метода диагностики ишемии у больных с установленным диагнозом ИБС или промежуточной и высокой предтестовой вероятностью ИБС (рекомендации ААС/АКК 2012 г. и ЕОК 2013 г. по ведению больных с хронической ИБС - класс рекомендации III и уровень доказательности C). Основными показаниями для проведения стресс-ЭхоКГ, согласно данным рекомендациям, являются: сомнительный результат стандартной пробы с физической нагрузкой и исходные изменения на ЭКГ, затрудняющие интерпретацию данных, у больных с промежуточной предтестовой вероятностью ИБС (класс рекомендации I и уровень доказательности B) [3, 4]. В плане оценки функциональной значимости коронарных стенозов пограничного характера по рекомендациям ЕОК данный метод имеет класс рекомендации IIa и уровень доказательности B [3]. В свою очередь, в рекомендациях ААС/АКК случай пограничных стенозов коронарных артерий отдельно не рассматривается [4].

По результатам анализа ряда исследований, посвященных оценке диагностической точности метода стресс-ЭхоКГ в выявлении ИБС, данный метод обладает чувствительностью в пределах 70-85% и специфичностью – 77-89% [22, 27-29]. При этом выбор между такими способами провокации ишемии миокарда как физическая нагрузка, введение добутамина или вазодилататоров (аденозин, дипиридамола) существенно не влияет на точность метода [22]. Стоит подчеркнуть, что нарушения локальной сократимости имеют большую специфичность в отношении выявления ишемии миокарда по сравнению с электрокардиографическими изменениями и снижением перфузии миокарда. Если появление на ЭКГ «ишемической» динамики может возникать и при микроваскулярной дисфункции, то переходящие нарушения локальной сократимости миокарда более характерны для ишемии миокарда при сужении эпикардальных коронарных артерий [30-33]. Однако существует ряд факторов, снижающих диагностическую ценность стресс-ЭхоКГ. Так, при рубцовом поражении миокарда, гипертрофии ЛЖ, искусственном ритме сердца, блокаде одной из ножек пучка Гиса или выраженном кальцинозе митрального кольца увеличивается частота ложноположительных результатов. В свою очередь, наличие аортальной регургитации, относительно малого объема ЛЖ и стенозирование огибающей артерии при однососудистом поражении повышает частоту ложноотрицательных результатов [34-42]. Кроме того, использование метода стресс-ЭхоКГ ограничено конституциональными особенностями пациента, неудовлетворительным «ультразвуковым окном», например при выраженном ожирении или эмфиземе легких [22].

Как было указано выше, в рекомендациях ЕОК по лечению больных со стабильной ИБС для использования стресс-ЭхоКГ в оценке гемодинамической значимости коронарных стенозов пограничного характера указан более низкий класс рекомендации и уровень доказательности, чем для обследования всех больных с промежуточной предтестовой вероятностью при неинформативности стандартного нагрузочного теста. Причиной этого является то, что у этой категории пациентов в ряде исследований были отмечены существенно более низкие показатели чувствительности и специфичности [43-46]. Так, в исследовании COMPRESS, в котором метод стресс-ЭхоКГ сравнивался с методом определения фракционного резерва кровотока (ФРК) в качестве условного стандарта при определении функциональной значимости коронарных стенозов пограничной степени тяжести, чувствительность и специфичность данного метода составили 67% и 77%, соответственно [47]. Кроме того, при наличии в одной коронарной артерии нескольких стенозов оценить функциональную значимость каждого из них с помощью метода стресс-ЭхоКГ затруднительно [22].

Таким образом, стандартная стресс-ЭхоКГ, основанная на визуальной оценке сократительной функции ЛЖ, имеет ряд ограничений и не столь высокую диагностическую точность при оценке функциональной значимости пограничных стенозов коронарных артерий. Учитывая это, для повышения чувствительности и специфичности данного метода был предложен ряд модификаций.

При проведении стресс-ЭхоКГ у ряда пациентов отмечается нечеткое или неоптимальное качество изображения, определяемое как затруднение визуализации двух и более сегментов миокарда ЛЖ. Внедрение в ультразвуковую диагностику кон-

трастных препаратов позволило добиться более качественной визуализации эндокарда. Ультразвуковой контрастный препарат вводится внутривенно, быстро элиминируется из организма и имеет высокий профиль безопасности. Данная модификация стресс-ЭхоКГ получила название «контрастной стресс-ЭхоКГ». Введение контрастного препарата не только повышает точность визуальной оценки сократимости сегментов ЛЖ, но и позволяет оценивать перфузию миокарда [48-52]. Сравнение диагностической ценности контрастной стресс-ЭхоКГ и традиционной стресс-ЭхоКГ при определении функциональной значимости пограничных коронарных стенозов проводилось лишь в одном исследовании. Его результаты свидетельствуют о том, что использование контрастного препарата позволяет существенно повысить чувствительность методики у данной группы пациентов (с 37% до 98%) [53]. Однако широкое применение в клинической практике ограничено высокой стоимостью УЗ-контрастных препаратов и необходимостью более высокой квалификации специалистов, проводящих исследование.

Развитие медицинских технологий привело к внедрению в клиническую практику трехмерных ультразвуковых датчиков, позволяющих оценивать движение всех сегментов миокарда ЛЖ почти одновременно, что, в свою очередь, сокращает время проведения исследования и могло бы повысить его точность. Однако возможности трехмерной эхокардиографии применительно к нагрузочным тестам ограничены недостаточной временной разрешающей способностью, что принципиально важно в связи с повышением ЧСС при нагрузке. [54-56]. Таким образом, в настоящее время нет убедительных данных, указывающих на преимущество трехмерной технологии над обычной оценкой локальной сократимости миокарда с помощью двухмерной ЭхоКГ при проведении стресс-теста [22].

Использование при стресс-ЭхоКГ тканевой доплерографии и количественной оценки деформации миокарда ЛЖ представляется весьма перспективным. Первые исследования по оценке диагностической ценности данных модификаций стресс-ЭхоКГ показали обнадеживающие результаты [57-59], но окончательно судить об их клинической значимости будет возможно лишь после проведения крупных многоцентровых исследований.

Высокая прогностическая ценность стресс-ЭхоКГ при стратификации риска у больных ИБС подтверждена множеством исследований, однако у пациентов с коронарными стенозами пограничной степени тяжести исследования малочисленны [3, 4, 22]. В одном из них в течение 22 месяцев проводилось наблюдение за 47 больными с пограничными стенозами коронарных артерий. Согласно полученным выводам частота сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда) у пациентов с отрицательным результатом стресс-ЭхоКГ, продолживших консервативное лечение, и пациентов с положительным результатом теста, подвергшихся ЧКВ, достоверно не отличалась [60].

Таким образом, в сравнении со стандартной пробой с физической нагрузкой под контролем ЭКГ метод стресс-ЭхоКГ позволяет определить зону ишемии миокарда и имеет существенно более высокую диагностическую точность при определении функциональной значимости коронарных стенозов. Кроме этого, он также отличается хорошим профилем безопасности и относительно низкой себестоимостью. В связи с этим данный метод рекомендовано использовать при плани-

ровании ЧКВ, особенно при наличии факторов, снижающих диагностическую ценность стандартной пробы с физической нагрузкой. Однако метод стресс-ЭхоКГ не стал «золотым» стандартом для верификации ишемии миокарда у больных с пограничными стенозами коронарных артерий из-за ряда ограничений. Во-первых, точность стресс-ЭхоКГ достоверно ниже у пациентов с коронарными стенозами пограничной степени тяжести в сравнении с общей популяцией больных ИБС. Во-вторых, из-за преимущественно субъективного характера анализа данных уровень подготовки врача-исследователя имеет большое значение при проведении стресс-ЭхоКГ. И наконец, диагностическая ценность метода существенно снижается при наличии сопутствующих заболеваний или состояний, влияющих на сократимость миокарда (см. выше), а также факторов, затрудняющих визуализацию эндокарда.

### **Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда в сочетании с нагрузочными пробами.**

ОЭКТ является одним из основных методов радионуклидной диагностики, отличительной особенностью которой является возможность оценки структурно-функционального состояния органов и систем человека, а также различных биологических процессов на клеточном уровне. Достигается это благодаря использованию радиофармпрепаратов (РФП) – химических соединений, меченных специальным радионуклидом. Высокая чувствительность РФП к патологическим изменениям в клеточном метаболизме позволяет визуализировать перфузию, метаболизм, воспаление и многие другие физиологические и морфологические процессы.

Особый статус в кардиологии радионуклидная диагностика получила после синтеза ряда кардиотропных РФП, в частности  $^{201}\text{Tl}$ -хлорида, а затем  $^{99\text{mTc}}$ -метокси-изобутил-изонитрила ( $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ). Метод перфузионной ОЭКТ миокарда с  $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ основан на тропности данного РФП к неповрежденным кардиомиоцитам пропорционально коронарному кровотоку. Томосцинтиграммы, получаемые при ОЭКТ после введения  $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ, позволяют оценивать состояние перфузии миокарда на уровне микроциркуляции, что, в свою очередь, позволяет выявлять преходящую ишемию миокарда на самых ранних этапах её возникновения [61]. Важно отметить, что при перфузионной ОЭКТ миокарда проводится оценка именно клеточной перфузии, что недоступно для других методов лучевой диагностики [62-64].

Перфузионная ОЭКТ миокарда известна с 1980-х годов [65], однако к настоящему времени она значительно усовершенствована. Дополнение ОЭКТ синхронизацией с ЭКГ позволило рассчитывать объемные параметры сократимости ЛЖ с оценкой систолической и диастолической функции. Проблемы ложноположительных дефектов и артефактов изображений, связанных с интенсивным поглощением низкоэнергетического гамма-излучения  $^{99\text{mTc}}$  тканями пациента, были решены с внедрением в 2000-х годах в клиническую практику совмещенных приборов ОЭКТ/КТ [66, 67]. Совершенствование программного обеспечения позволило стандартизовать ряд количественных параметров нарушения перфузии миокарда [68, 69].

Выявление стресс-индуцированной ишемии миокарда при перфузионной ОЭКТ основывается, прежде всего, на выявлении дефектов перфузии миокарда, которые, в свою очередь, могут быть стабильными или преходящими. Для их диффе-

ренциации исследование проводится в два этапа – в покое и после нагрузочной пробы. В норме распределение РФП в ЛЖ равномерное на обоих этапах исследования. Стабильный дефект перфузии, неизменный по площади и глубине при сопоставлении двух этапов исследования, трактуется как зона постинфарктного кардиосклероза или фиброза. Появление дефекта перфузии на нагрузочных томосцинтиграммах при отсутствии его в покое, либо расширение/углубление имеющегося дефекта перфузии расценивается как зона преходящей ишемии миокарда ЛЖ. Миокард в данной зоне ишемизирован, но при этом остается жизнеспособным, что важно для принятия решения о проведении ЧКВ [5]. Кроме того, показано, что наличие преходящей ишемии миокарда ЛЖ является важнейшим неблагоприятным прогностическим параметром, причем частота сердечно-сосудистых осложнений возрастает пропорционально площади ишемии [3, 70]. В связи с этим согласно рекомендациям ЕОК по реваскуляризации миокарда от 2014 года, если площадь ишемии миокарда у больных с хронической ИБС превышает 10%, рекомендовано проведение реваскуляризации миокарда (класс рекомендации I, уровень доказательности B). При этом локализация преходящего дефекта позволяет предположить «заинтересованный» сосудистый бассейн. Радионуклидная оценка преходящей ишемии также является важным критерием успешности проведенной реваскуляризации миокарда [71].

На основании накопленного клинического опыта и ряда исследований, для повышения точности данного исследования и выявления больных с выраженной стресс-индуцированной ишемией миокарда были предложены такие дополнительные критерии, как легочный захват РФП и транзитная ишемическая дилатация ЛЖ [61, 69]. Легочный захват РФП объясняется тем, что на фоне индукции ишемии миокарда происходит снижение его сократительной функции, что незамедлительно приводит к повышению давления в левых отделах сердца и последующим повышением давления заклинивания легочной артерии. Данный каскад изменений в конечном итоге ухудшает легочную гемодинамику и замедляет интенсивность кровотока по малому кругу кровообращения [21, 72, 73]. Кроме этого, ишемия миокарда ЛЖ ассоциируется не только со снижением сократительного потенциала, но и с дилатацией полости ЛЖ [74].

Согласно рекомендациям ЕОК от 2013 г. и ААС/АКК от 2012 г. по ведению больных с хронической ИБС метод ОЭКТ миокарда по аналогии со стресс-ЭхоКГ имеет класс рекомендации I и уровень доказательности B [3,4]. Для определения функциональной значимости стенозов пограничной степени тяжести ЕОК рекомендует данный метод с классом IIa и уровнем доказательности B [3,4].

По результатам ряда исследований метод ОЭКТ миокарда в сочетании с нагрузочными пробами имеет достаточно высокую диагностическую точность в выявлении ИБС: чувствительность в пределах 73-92% (среднее значение 85-90%), специфичность – 63-87% (среднее значение 70-75%). Большой разброс значений чувствительности и специфичности в данном случае может объясняться тем, что в ряде исследований ОЭКТ миокарда проводилась без синхронизации с ЭКГ и коррекции поглощения [61, 75-79].

На сегодняшний день опубликовано множество работ, посвященных определению диагностической ценности метода ОЭКТ при оценке функциональной значимости пограничных

стенозов коронарных артерий. В двух исследованиях, где сравнивали метод ОЭКТ миокарда с ФПК, была показана их сопоставимость по точности, а также высокая диагностическая ценность количественных показателей нарушения перфузии миокарда (SSS, Summed Stress Score и SDS, Summed Difference Score) [80, 81]. В 2014 году были опубликованы результаты работы отечественных авторов, в которой также проводилось сравнение метода ОЭКТ миокарда и ФПК при пограничном поражении коронарных артерий. По полученным данным значения чувствительности и специфичности ОЭКТ составили 96,7% и 90,6%, соответственно, при этом вновь были продемонстрированы преимущества количественного анализа над визуальной оценкой [82]. Однако в другом исследовании при сопоставлении двух вышеописанных методов у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла была отмечена относительная низкая чувствительность ОЭКТ миокарда (62%) при удовлетворительном уровне специфичности (90%). В качестве основной причины большого числа ложноотрицательных результатов было использование стандартного картирования миокарда ЛЖ по сосудистым бассейнам, что в случае многососудистого поражения может приводить к ошибкам [83]. При сравнении диагностической ценности методов ОЭКТ миокарда и стресс-ЭхоКГ с использованием ФПК в качестве условного «золотого» стандарта достоверных различий выявлено не было [47, 84].

Таким образом, использование метода ОЭКТ миокарда позволяет верифицировать ишемию миокарда и определить её локализацию на основании оценки клеточной перфузии. ОЭКТ миокарда имеет сопоставимую со стресс-ЭхоКГ диагностическую точность. Высокая воспроизводимость и «оператор-независимость» метода позволяет выполнять его в динамике для оценки эффекта реваскуляризации миокарда, а также с целью определения прогноза заболевания. ОЭКТ имеет преимущества перед стресс-ЭхоКГ при неудовлетворительном качестве «ультразвукового окна», затрудняющем визуализацию эндокарда ЛЖ. Благодаря тому, что метод ОЭКТ непрерывно совершенствуется в техническом плане, в настоящее время эффективная доза облучения для пациента при двухдневном протоколе исследования составляет лишь 6,0-6,5 мЗв, что приблизительно соответствует 15-20 стандартным рентгеновским исследованиям грудной клетки в двух проекциях. В то же время, в сравнении с другими неинвазивными методами ОЭКТ миокарда требует больших временных затрат, особенно при использовании двухдневного протокола. В связи с высоким технологическим уровнем исследования и необходимостью оснащения помещений по стандартам работы с открытыми источниками ионизирующего излучения методика применяется лишь в крупных клиниках и выполняется существенно реже, чем стандартная проба с физической нагрузкой под контролем ЭКГ и стресс-ЭхоКГ.

### Магнитно-резонансная томография в сочетании со стресс-тестом

В течение последних лет МРТ в сочетании со стресс-тестом (стресс-МРТ) приобретает все большее распространение в диагностике ИБС [85]. В силу технических ограничений МР-исследований провокация ишемии миокарда в большинстве случаев осуществляется фармакологическим способом, однако возможно использование специально сконструирован-

ных велоэргометров. Протокол введения препаратов при этом идентичен таковому при проведении стресс-ЭхоКГ или ОЭКТ миокарда [86, 87].

При использовании стресс-МРТ верификация ишемии миокарда может проводиться двумя основными способами. Первый способ основан на выявлении дефектов перфузии миокарда, возникающих на фоне провокации ишемии с помощью введения вазодилаторов (аденозина или дипиридамола). Перфузия миокарда оценивается качественно по распределению парамагнитного контрастного препарата (соединения гадолиния), который вводится внутривенно в два этапа – в покое и на фоне максимальной вазодилатации [86]. При использовании метода стресс-МРТ также возможна количественная оценка нарушений перфузии миокарда. С данной целью было предложено использование резерва миокардиального кровотока, который представляет собой отношение абсолютных величин миокардиального кровотока, измеренных на фоне максимальной вазодилатации и в состоянии покоя [88, 89]. При втором способе ишемия миокарда выявляется, как и в случае стресс-ЭхоКГ, путем выявления преходящих нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ [86, 87, 90]. При этом для провокации ишемии миокарда чаще используется добутамин. В настоящее время существует специальное программное обеспечение, позволяющее объективизировать результат МР-исследования [85, 86].

Метод стресс-МРТ имеет высокие показатели диагностической точности: средняя чувствительность стресс-МРТ при использовании добутамина 79-83%, специфичность – 82-86%, а при использовании вазодилаторов (аденозина или дипиридамола) – 67-94% и 61-85%, соответственно [91-93]. Согласно рекомендациям по ведению пациентов с хронической формой ИБС ЕОК от 2013 года и ААС/АКК от 2012 года данный метод имеет класс рекомендации I и уровень доказательности В при сомнительном результате стандартной пробы с физической нагрузкой и/или исходных изменениях на ЭКГ, затрудняющих интерпретацию данных, у больных с промежуточной предтестовой вероятностью ИБС [3, 4].

На сегодняшний день проведено несколько многоцентровых исследований, в которых изучалась диагностическая ценность метода стресс-МРТ в выявлении ИБС. Все они имели похожий дизайн исследования, согласно которому данный метод сравнивался с ОЭКТ миокарда при использовании в качестве условного стандарта КАГ (диагноз ИБС выставлялся при выявлении стеноза эпикардиальных коронарных артерий  $\geq 50\%$ ). По результатам исследования MR-IMPACT указанные неинвазивные методы достоверно не различались по диагностической точности [94]. В последующем исследовании MR-IMPACT II методика стресс-МРТ в сравнении с ОЭКТ миокарда продемонстрировала большую специфичность на фоне меньшей чувствительности [95]. Согласно выводам исследования CE-MARC, которое является наиболее крупным из них (752 пациента), стресс-МРТ достоверно превосходит ОЭКТ миокарда по чувствительности и диагностической ценности отрицательного результата ( $p < 0,0001$ ), не уступая при этом по остальным показателям [96].

Сравнению диагностической ценности методов стресс-МРТ и стресс-ЭхоКГ было посвящено несколько нерандомизированных исследований. В работе Nagel et al., в которую было включено 208 пациентов, было продемонстрировано преимущество стресс-МРТ над стресс-ЭхоКГ по показателям

чувствительности и специфичности: 74.3% против 86.2% и 69.8% против 85.7%, соответственно [97]. Однако, по результатам другой работы, проведенной Thom et al. и включавшей 898 пациентов, достоверной разницы в диагностической точности данных методов отмечено не было [98].

В 2013 году были опубликованы результаты мета-анализа, который включал в себя 12 исследований (761 пациент) по изучению диагностической ценности стресс-МРТ с использованием ФРК в качестве референтного метода. Согласно выводам данного мета-анализа, методика стресс-МРТ имеет удовлетворительные диагностические показатели (чувствительность 89% и специфичность 85%) и может рассматриваться в качестве неинвазивной альтернативы определению ФРК [99].

Стоит отметить, что в настоящее время нет отдельных крупных исследований, посвященных изучению диагностической и прогностической ценности метода у пациентов с пограничной степенью сужения коронарных артерий.

Таким образом, метод стресс-МРТ обладает высокой точностью при выявлении ИБС, позволяя при этом определять локализацию и степень тяжести ишемии миокарда [85-89]. Безусловными преимуществами данного метода являются высокая разрешающая способность, позволяющая выявлять субэндокардиальные дефекты перфузии, и отсутствие зависимости качества получаемых изображений от конституциональных особенностей пациента [100]. Использование данной методики, в отличие от ОЭКТ, не сопровождается лучевой нагрузкой на пациента. Основным недостатком стресс-МРТ заключается, прежде всего, в невозможности проведения исследования у ряда пациентов, например, при наличии в теле металлических имплантированных устройств, клаустрофобии, противопоказаний к введению соединений гадолиния и др. [86, 87]. Распространение метода в клинической практике ограничено его стоимостью и доступностью МРТ, а также небольшим количеством центров, способных выполнять данное исследование.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стандартная проба с физической нагрузкой под контролем ЭКГ имеет низкую диагностическую точность. Кроме того, множество факторов ограничивают её применение и интерпретацию результатов (исходные изменения на ЭКГ, невозможность локализовать зону ишемии миокарда и др.), что в итоге не позволяет рекомендовать данный метод для оценки коронарных стенозов пограничного характера.

Сочетание нагрузочного теста с такими методами визуализации миокарда как ЭхоКГ, ОЭКТ или МРТ позволяет существенно повысить диагностическую ценность исследования и определить зону стресс-индуцированной ишемии миокарда. Указанные методы обладают сопоставимой точностью и классом рекомендации для клинического применения с целью верификации ишемии миокарда у больных с пограничными стенозами коронарных артерий.

Метод стресс-ЭхоКГ является доступным и не сопровождается лучевой нагрузкой на пациента. В тоже время ОЭКТ миокарда позволяет визуализировать более ранние нарушения перфузии, а также имеет преимущества у тех больных, у которых проведение ЭхоКГ затруднительно. Стресс-МРТ обладает высокой точностью и разрешающей способностью, но

высокая стоимость необходимого для исследования оборудования и ограничения, связанные с использованием магнитного поля, сдерживают распространение данной методики. Все вышеописанные методы имеют ряд ограничений и не могут рассматриваться в качестве «золотого» стандарта оценки функциональной значимости коронарных стенозов пограничной степени тяжести. В случае расхождения клинической картины заболевания с результатами неинвазивных методов верификации ишемии миокарда использование инвазивных методов обследования (определение ФРК и/или внутрисосудистое ультразвуковое исследование) позволяет более объективно оценить состояние коронарного русла и на этом основании принять решение о необходимости и целесообразности реваскуляризации миокарда.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kern M.J., Lerman A., Bech J.W. et al. *Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. Circulation. 2006. Vol. 114, N 12. P. 1321–41.*
2. Берштейн Л.Л., Катамадзе Н.О., Андреева А.Е. и др. Реваскуляризация или консервативная тактика при стабильной ишемической болезни сердца: современный взгляд на проблему. *Кардиология 2014; 1:64-72.* / Bershtejn L.L., Katamadze N.O., Andreeva A.E. i dr. *Revaskularizacija ili konservativnaja taktika pri stabil'noj ishemicheskoj bolezni serdca: sovremennyj vzgljad na problemu. Kardiologija 2014; 1:64-72.*
3. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. *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. Eur. Heart. J. 2013. Vol. 34, N 38. P. 2949–3003.*
4. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J. et al. *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. Circulation. 2012. Vol. 126, N 25. P. 354-471.*
5. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. *2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur. Heart. J. 2014. Vol. 35, N 37. P. 2541-2619.*
6. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. *ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography*

- and Interventions. *JACC*. 2011. Vol. 58, N 24. P. 44–122.
7. Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A. et al. Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease: 2-Year Follow-Up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) Study. *JACC*. 2010. Vol. 56, N 3. P. 177–184.
  8. Pijls N.H., Pim A. L., William F. Fearon et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *JACC*. 2007. Vol. 49, N 21. P. 2105–2111.
  9. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B. et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N. Engl. J. Med*. 2012. Vol. 367, N 11. P. 991–1001.
  10. Dattilo P.B., Prasad A., Honeycutt E. et al. Contemporary patterns of fractional flow reserve and intravascular ultrasound use among patients undergoing percutaneous coronary intervention in the United States: insights from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC*. 2012. Vol. 60, N 22. P. 2337–2339.
  11. Hannan E.L., Cozzens K., Samadashvili Z. et al. Appropriateness of Coronary Revascularization for Patients Without Acute Coronary Syndromes. *JACC*. 2012. Vol. 59, N 21. P. 1870–1876.
  12. Christou M.A., Siontis G.C., Katritsis D.G., Ioannidis J.P. Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol*. 2007. Vol. 99, N 4. P. 450–456.
  13. Folland E.D., Vogel R.A., Hartigan P. et al. Relation between coronary artery stenosis assessed by visual, caliper, and computer methods and exercise capacity in patients with single-vessel coronary artery disease. *The Veterans Affairs ACME Investigators. Circulation*. 1994. Vol. 89, N 5. P. 2005–2014.
  14. Brueren B.R., ten Berg J.M., Suttorp M.J. et al. How good are experienced cardiologists at predicting the hemodynamic severity of coronary stenoses when taking fractional flow reserve as the gold standard. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2002. Vol. 18, N 2. P. 73–76.
  15. Topol E.J., Nissen S.E. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995. Vol. 92, N 8. P. 2333–2342.
  16. Beauman G.J., Vogel R.A. Accuracy of individual and panel visual interpretations of coronary arteriograms: implications for clinical decisions. *JACC*. 1990. Vol. 16, N 1. P. 108–113.
  17. Иванов В.А., Белякин С.А., Витязев С.П. и др. Алгоритм принятия решения при выявлении пограничных поражений коронарного русла. *Диагностическая и интервенционная кардиология 2013; Том 7 №3:109–116.* / Ivanov V.A., Beljakin S.A., Vitjzev S.P. i dr. Algoritm prinjatija reshenija pri vyjavlenii pogranych porazhenij koronarnogo rusla. *Diagnosticheskaja i intervencionnaja kardiologija 2013; Tom 7 №3:109–116.*
  18. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 8th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. P. 10–22.
  19. Gianrossi R., Detrano R., Mulvihill D. et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation*. 1989. Vol. 80, N 1. P. 87–98.
  20. Froelicher V.F., Lehmann K.G., Thomas R. et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. *Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. Ann. Intern. Med*. 1998. Vol. 128, N 12, pt 1. P. 965–974.
  21. Либби П., Боноу Р. О., Манн Д. Л., Зайнс Д. П. (ред.). *Болезни сердца по Браунвальду. Том 1. 8-е издание. М.: Рид Элсивер, 2010. С. 173–437.* / Libbi P., Bonou R. O., Mann D. L., Zajps D. P. (red.). *Bolezni serdca po Braunval'du. Tom 1. 8-e izdanie. M.: Rid Jelsiver, 2010. S. 173–437.*
  22. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A. et al. *Stress Echocardiography Expert Consensus Statement—Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur. Heart J*. 2009. Vol. 30, N 3. P. 278–289.
  23. Theroux P., Franklin D., Ross J.Jr., Lemper W.S. Regional myocardial function during acute coronary artery occlusion and its modification by pharmacological agents in the dog. *Circ. Res*. 1974. Vol. 35, N 6. P. 896–908.
  24. Kerber R.E., Abboud F.M. Echocardiographic detection of regional myocardial infarction. An experimental study. *Circulation*. 1973. Vol. 47, N 5. P. 997–1005.
  25. Sugishita Y., Koseki S., Matsuada M. et al. Dissociation between regional myocardial dysfunction and ECG changes myocardial ischemia induced by exercise in patients with angina pectoris. *Am. Heart. J*. 1983. Vol. 106, N 1, Pt 1. P. 1–8.
  26. Елканова М.М., Шитов В.Н., Ботвина Ю.В. и др. Сравнение диагностических возможностей стресс-ЭхоКГ и нагрузочной ЭКГ у больных с различной тяжестью поражения коронарного русла. *Кардиологический вестник 2015; 2:30–39.* / Elkanova M.M., Shitov V.N., Botvina Ju.V. i dr. *Sravnienie diagnosticheskikh vozmozhnostej stress-JehoKG i nagruzochnoj JeKG u bol'nyh s razlichnoj tjazhest'ju porazhenija koronarnogo rusla. Kardiologicheskij vestnik 2015; 2:30–39.*
  27. Fleischmann K.E., Hunink M.G., Kuntz K.M., Douglas P.S. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA*. 1998. Vol. 280, N 10. P. 913–20.
  28. Imran M.B., Palinkas A., Picano E. Head-to-head comparison of dipyridamole echocardiography and stress perfusion scintigraphy for the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Comparison between stress echo and scintigraphy. Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2003. Vol. 19, N 1. P. 23–28.
  29. Picano E., Molinaro S., Pisanisi E. The diagnostic accuracy of pharmacological stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis. *Cardiovasc. Ultrasound*. 2008. Vol. 6, N 30. P. 1–9.
  30. Picano E., Lattanzi F., Masini M. et al. Usefulness of a high-dose dipyridamole-echocardiography test for diagnosis of syndrome X. *Am. J. Cardiol*. 1987. Vol. 60, N 7. P. 508–512.
  31. Kaski J.C., Rosano G.M., Collins P. et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long term follow study. *JACC*. 1995. Vol. 25, N 4. P. 807–814.
  32. Palinkas A., Toth E., Amyot R. et al. The value of ECG

- and echocardiography during stress-testing for identifying systemic endothelial dysfunction and epicardial artery stenosis. *Eur. Heart J.* 2002. Vol. 23, N 20. P. 1587-1595.
33. Camici P.G., Gistri R., Lorenzoni R. et al. Coronary reserve and exercise ECG in patient with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation.* 1992. Vol. 86, N 1. P. 179-186.
  34. Ha J.W., Juracan E.M., Mahoney D.W. et al. Hypertensive response to exercise: a potential cause of a new wall motion abnormality in the absence of the coronary artery disease. *JACC.* 2002. Vol. 39, N 2. P. 323-327.
  35. Okei K., Shimizu M., Yoshio H. et al. Left ventricular systolic dysfunction during exercise and dobutamine stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC.* 2000. Vol. 36, N 3. P. 856-863.
  36. Miller D.D., Ruddy T.D., Zusman R.M. et al. Left ventricular ejection fraction response during exercise in asymptomatic systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1987. Vol. 59, N 5. P. 409-413.
  37. Schulman D.S., Tugoen J.F., Flores A.R. et al. Left ventricular ejection fraction response during supine and upright exercise in patient with systemic hypertension and its relation to peak filling rate. *Am. J. Cardiol.* 1995. Vol. 76, N 1. P. 61-65.
  38. Mairesse G.H., Marwick T.H., Arnese M. et al. Improved identification of coronary artery disease in patient with left bundle branch block by use of dobutamine stress echocardiography and comparison with myocardial perfusion tomography. *Am. J. Cardiol.* 1995. Vol. 76, N 5. P. 321-325.
  39. Geleijnse M.L., Vigna C., Kasprzak J.D. et al. Usefulness and limitations of dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in patient with left bundle branch block. *Eur. Heart J.* 2000. Vol. 21, N 20. P. 1666-1673.
  40. Yuda S., Khoury V., Marwick T. Influence of wall stress and left ventricular geometry on the accuracy of dobutamine stress echocardiography. *JACC.* 2002. Vol. 40, N 7. P. 1311-1319.
  41. Wahi S., Marwick T.H. Aortic regurgitation reduces the accuracy of exercise echocardiography for diagnosis of coronary artery disease. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1999. Vol. 12, N 11. P. 967-973.
  42. Pellikka P.A., Naguch S.F., Elhendy A.A. et al. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2007. Vol. 20, N 9. P. 1021-1041.
  43. Elhendy A., O'Leary E.L., Xie F. et al. Comparative accuracy of real-time myocardial contrast perfusion imaging and wall motion analysis during dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *JACC.* 2004. Vol. 44, N 11. P. 2185-2191.
  44. Rigo F., Sicari R., Gherardi S. et al. Prognostic value of coronary flow reserve in medically treated patients with left anterior descending coronary disease with stenosis 51% to 75% in diameter. *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 100, N 10. P. 1527-1531.
  45. Nagel E., Lehmkuhl H.B., Bocksch W. et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation.* 1999. Vol. 99, N 6. P. 763-770.
  46. Marwick T.H., Nemej J.J., Pashkow F.J. et al. Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting. *JACC.* 1992. Vol. 19, N 1. P. 74-81.
  47. Rieber J., Jung P., Erhard I. et al. Comparison of pressure measurement, dobutamine contrast stress echocardiography and SPECT for the evaluation of intermediate coronary stenoses. The COMPRESS trial. *Int. J. Cardiovasc. Intervent.* 2004. Vol. 6, N 3-4. P. 142-147
  48. Ikonomidis I., Holmes E., Narbulvod H. et al. Left ventricular wall motion assessment and endocardial border delineation after intravenous injection of Infuson<sup>TM</sup> during dobutamine stress echocardiography. *Coron. Artery. Dis.* 1988. Vol. 9, N 9. P. 567-576.
  49. Jung P.H., Rieber J., Störk S. et al. Effect of contrast application on interpretability and diagnostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with intermediate coronary lesions: comparison with myocardial fractional flow reserve. *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29, N 20. P. 2536-2543.
  50. Wei K., Ragosta M., Thorpe J. et al. Noninvasive quantification of coronary blood flow reserve in humans using myocardial contrast echocardiography. *Circulation.* 2001. Vol. 103, N 21. P. 2560-2565.
  51. Masugata H., Laffite S., Peters B. et al. Comparison of real-time and intermittent triggered myocardial contrast echocardiography for quantification of coronary stenosis severity and transmural perfusion gradient. *Circulation.* 2001. Vol. 104, N 13. P. 1550-1556.
  52. Moir S., Haluska B.A., Jenkins C. et al. Incremental benefit of myocardial contrast to combine dipyridamole-exercise stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease. *Circulation.* 2004. Vol. 110, N 9. P. 1108-1113.
  53. Gaibazzi N., Rigo F., Squeri A. et al. Incremental value of contrast myocardial perfusion to detect intermediate versus severe coronary artery stenosis during stress-echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound.* 2010. Vol. 8. P. 16.
  54. Ahmad M., Xie T., McCulloch M. et al. Real-time three-dimensional dobutamine stress echocardiography in assessment stress echocardiography in assessment of ischemia: comparison with two-dimensional dobutamine stress echocardiography. *JAMM.* 2001. Vol. 37, N 5. P. 1303-9.
  55. Johri A.M., Chitty D.W., Hua L. et al. Assessment of image quality in real time three-dimensional dobutamine stress echocardiography: an integrated 2D/3D approach. *Echocardiography.* 2015. Vol. 32, N 3. P. 496-507.
  56. Aggeli C., Felekos I., Roussakis G. et al. Value of real-time three-dimensional adenosine stress contrast echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *Eur. J. Echocardiogr.* 2011. Vol. 12, N 9. P. 648-55.
  57. Marckwick T.H. Measurement of strain rate by echocardiography: Ready for prime time? *JACC.* 2004. Vol. 47, N 7. P. 1313-1327.
  58. Hillis G.S., Oh J.K., Mahoney D.W. et al. Akinesia becoming dyskinesia after exercise testing: Prevalence and relationship to clinical outcome. *JACC.* 2003. Vol. 43, N 4. P. 599-605.
  59. Agarwal R., Gosain P., Kirkpatrick J.N. et al. Tissue Doppler imaging for diagnosis of coronary artery disease:

- a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Ultrasound* 2012. Vol. 10. P. 47-56.
60. Giesler T., Lamprecht S., Voigt J.U. et al. Long term follow up after deferral of revascularization in patients with intermediate coronary stenoses and negative dobutamine stress echocardiography. *Heart*. 2002. Vol. 88, N 6. P. 645-646.
61. Hendel R.C., Berman D.S., Di Carli M.F. et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society of Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. Endorsed by the American College of Emergency Physicians. *JACC*. 2009. Vol. 53, N 23. P. 2201-2229.
62. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Томографические методы в оценке перфузии миокарда. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2010. 3: 10-14. / Sergienko V.B., Ansheles A.A. Tomograficheskie metody v ocenke perfuzii miokarda. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2010. 3: 10-14.
63. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Молекулярные изображения в оценке атеросклероза и перфузии миокарда. *Кардиологический вестник*. 2010. 2: 76-82. / Sergienko V.B., Ansheles A.A. Molekuljarnye izobrazhenija v ocenke ateroskleroza i perfuzii miokarda. *Kardiologicheskij vestnik*. 2010. 2: 76-82.
64. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Томографические методы диагностики при оценке перфузии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2011. 3: 74-79. / Ansheles A.A., Sergienko V.B. Tomograficheskie metody diagnostiki pri ocenke perfuzii miokarda u bol'nyh s ishemicheskoj bolezn'ju serdca. *Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'*. 2011. 3: 74-79.
65. Сергиенко В.Б. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Опыт клинического применения. *Дисс. докт. мед. наук. М.* 1984. / Sergienko V.B. Odnofotonnaja jemissionnaja komp'juternaja tomografija. *Opyt klinicheskogo primenenija. Diss. dokt. med. nauk. M.* 1984.
66. Verberne H.J., Acampa W., Anagnostopoulos C. et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015. Vol. 42, N 12. P. 1929-1940.
67. Аншелес А.А. Особенности интерпретации перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с компьютерно-томографической коррекцией поглощения. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2014. 2: 5-20. / Ansheles A.A. Osobennosti interpretacii perfuzionnoj odnofotonnoj jemissionnoj komp'juternoj tomografii miokarda s komp'juternoj tomograficheskoj korrekciej pogloshhenija. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2014. 2: 5-20.
68. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Шульгин Д.Н. и др. Методические рекомендации: перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда. *Кардиологический вестник*. 2015. 2: 6-21. / Sergienko V.B., Ansheles A.A., Shul'gin D.N. i dr. Metodicheskie rekomendacii: perfuzionnaja scintigrafija i OeKT miokarda. *Kardiologicheskij vestnik*. 2015. 2: 6-21.
69. Germano G., Kavanagh P.B., Waechter P., et al. A new algorithm for the quantitation of myocardial perfusion SPECT. I: technical principles and reproducibility. *J Nucl. Med.* 2000. Vol. 4, N 4. P. 712-719.
70. Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D. et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003. Vol. 107, N 23. P. 2900-2907.
71. Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J., et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008. Vol. 117, N 10. P. 1283-1291.
72. Hesse B., Lindhardt T.B., Acampa W. et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2008. Vol. 35, N 4. P. 851-855.
73. Hesse B., Tagil K., Cuocolo A. et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2005. Vol. 32, N 7. P. 855-897.
74. McLaughlin M.G., Dannies P.G. Transient ischemic dilatation: A powerful diagnostic and prognosis finding of stress myocardial perfusion imaging. *J. Nucl. Cardiol.* 2002. Vol. 9, N 6. P. 663-667
75. Morise A.P., Diamond G.A. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am. Heart J.* 1995. Vol. 130, N 4. P. 741-747.
76. Heijenbrok-Kal M.H., Fleischmann K.E., Hunink M.G. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am. Heart. J.* 2007. Vol. 154, N 3. P. 415-423.
77. Mc Ardle B.A., Dowsley T.F., deKemp R.A. et al. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *JACC*. 2012. Vol. 60, N 18. P. 1828-1837.
78. de Jong M.C., Genders T.S., van Geuns R.J. et al. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2012. Vol. 22, N 9. P. 1881-1895.
79. Higgins J.P., Williams G., Nagel J.S., Higgins J.A. Left bundle-branch block artifact on single photon emission computed tomography with technetium Tc 99m (Tc-99m) agents: mechanisms and a method to decrease false-positive interpretations. *Am. Heart J.* 2006. Vol. 152, N 4. P. 619-626.
80. Hacker M., Rieber J., Schmid R. et al. Comparison of Tc-99m sestamibi SPECT with fractional flow reserve in patients with intermediate coronary artery stenoses. *J. Nucl. Cardiol.* 2005. Vol. 12, N 6. P. 645-654.
81. Sahiner I., Akdemir U.O., Kocaman S.A. et al. Quantitative

- evaluation improves specificity of myocardial perfusion SPECT in the assessment of functionally significant intermediate coronary artery stenoses: a comparative study with fractional flow reserve measurements. *Ann. Nucl. Med.* 2013. Vol. 27, N 2. P. 132-139.
82. Соломяный В.В., Сергиенко И.В., Самко А.Н. Количественная оценка гемодинамической значимости пограничных коронарных стенозов коронарных артерий методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с коррекцией поглощения излучения в сравнении с фракционным резервом кровотока. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2014; 6:39-46. / Solomjanyj V.V., Sergienko I.V., Samko A.N. Kolichestvennaja ocenka gemodinamicheskoj znachimosti pogranichnyh koronarnyh stenozov koronarnyh arterij metodom odnofotonnoj jemissionnoj komp'juternoj tomografii miokarda s korrekciej pogloshhenija izluchenija v sravnenii s frakcionnym rezervom krovotoka. *Vestnik rentgenologii i radiologii* 2014; 6:39-46.
83. Förster S., Rieber J., Ubleis C. et al. Tc-99m sestamibi single photon emission computed tomography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease: a comparison with quantitative coronary angiography and fractional flow reserve. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2010. Vol. 26, N 2. P. 203-213.
84. Erhard I., Rieber J., Jung P. et al. The validation of fractional flow reserve in patients with coronary multivessel disease: a comparison with SPECT and contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography. *Z. Kardiol.* 2005. Vol. 94, N 5. P. 321-327.
85. Pakkal M., Raj V., McCann G.P. Non-invasive imaging in coronary artery disease including anatomical and functional evaluation of ischaemia and viability assessment. *Br. J. Radiol.* 2011. Vol. 84. P. 280-295.
86. Heydari B., Jerosch-Herold M., Kwong R.Y. Assessment of myocardial ischemia with cardiovascular magnetic resonance. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2011. Vol. 54, N 3. P. 191-203.
87. Dastidar A.G., Rodrigues J.C., Baritussio A., Bucciarelli-Ducci C. MRI in the assessment of ischaemic heart disease. *Heart.* 2016. Vol. 102, N 3. P. 239-252.
88. Грамович В.В., Сеницын В.Е., Гордин М.П., Стукалова О.В., Устюжанин Д.В., Терновой С.К. Количественная оценка перфузии миокарда с помощью контрастной магнитно-резонансной томографии: методические аспекты. *Вестник рентгенол. и радиол.* 2003; 6:45-55. / Gramovich V.V., Sinicyn V.E., Gordin M.P., Stukalova O.V., Ustjuzhanin D.V., Ternovoj S.K. Kolichestvennaja ocenka perfuzii miokarda s pomoshh'ju kontrastnoj magnitno-rezonansnoj tomografii: metodicheskie aspekty. *Vestnik rentgenol. i radiol.* 2003; 6:45-55.
89. Грамович В.В., Сеницын В.Е., Гордин М.П., Стукалова О.В., Самко А.Н., Устюжанин Д.В., Терновой С.К. Количественная оценка перфузии миокарда с помощью магнитно-резонансной томографии у больных хронической ишемической болезнью сердца: клиническое применение. *Кардиология* 2004; 8:4-12. / Gramovich V.V., Sinicyn V.E., Gordin M.P., Stukalova O.V., Samko A.N., Ustjuzhanin D.V., Ternovoj S.K. Kolichestvennaja ocenka perfuzii miokarda s pomoshh'ju magnitno-rezonansnoj tomografii u bol'nyh hronicheskoj ishemicheskoj bolezni serdca: klinicheskoe primenenie. *Kardiologija* 2004; 8:4-12.
90. Strach K., Meyer C., Schild H., Sommer T. Cardiac stress MR imaging with dobutamine. *Eur. Radiol.* 2006. Vol. 16, N 12. P. 2728-2738.
91. de Jong M.C., Genders T.S., van Geuns R.J. et al. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2012. Vol. 22, N 9. P. 1881-1895.
92. Nandalur K.R., Dwamena B.A., Choudhri A.F. et al. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *JACC.* 2007. Vol. 50, N 14. P. 1343-1353.
93. Hamon M., Fau G., Née G. et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2010. Vol. 12, N 29. P. 1-10.
94. Schwitter J., Wacker C.M., van Rossum A.C. et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29, 4. P. 480-489.
95. Schwitter J., Wacker C.M., Wilke N. et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34, N 10. P. 775-781.
96. Greenwood J.P., Maredia N., Younger J.F. et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet.* 2012 Vol. 379, N 9814. P. 453-460.
97. Nagel E., Lehmkuhl H.B., Bocksch W. et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation.* 1999. Vol. 99, N 6. P. 763-770.
98. Thom H., West N.E., Hughes V. et al. Cost-effectiveness of initial stress cardiovascular MR, stress SPECT or stress echocardiography as a gate-keeper test, compared with upfront invasive coronary angiography in the investigation and management of patients with stable chest pain: mid-term outcomes from the CECaT randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2014. Vol 4, N 2. P. 1-12.
99. Desai R.R., Jha S. Diagnostic performance of cardiac stress perfusion MRI in the detection of coronary artery disease using fractional flow reserve as the reference standard: a meta-analysis. *Am. J. Roentgenol.* 2013. Vol. 201, N 2. P. 245-252.
100. Sommer T., Hofer U., Omran H., Schild H. Stress cine MRI for detection of coronary artery disease. *Rofo.* 2002. Vol. 174, N 5. P. 605-613.