

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

**Денисенко-Канкия Екатерина Игоревна**

**Скрининг и оценка предтестовой вероятности ишемической  
болезни сердца при направлении на визуализирующие методы  
диагностики в клинической практике**

3.1.18 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Тюрин Владимир Петрович**

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук

**Аншелес Алексей Аркадьевич**

Москва, 2021 г.

**Оглавление**

Список сокращений .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1. ПРЕДТЕСТОВАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ И ОЦЕНКА ИШЕМИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДПОЛАГАЕМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	12
1.1 История концепции предтестовой оценки вероятности ишемической болезни сердца .....	12
1.2 Современные шкалы предтестовой вероятности ИБС .....	14
1.3 Сравнение и валидация шкал предтестовой вероятности наличия ИБС .....	20
1.4 Метод перфузионной однофотонной эмиссионной томографии в диагностике ишемической болезни сердца .....	22
1.5 Роль преходящей ишемии миокарда у пациентов с предполагаемой коронарной болезнью сердца .....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	31
2.1 Общая характеристика исследования .....	31
2.2 Методы исследования .....	33
2.2.1 Протокол пробы с физической нагрузкой .....	33
2.2.2 Протокол фармакологической пробы с натрия АТФ .....	35
2.2.3 Протокол перфузионной ЭКГ-синхронизированной ОЭКТ миокарда с <sup>99m</sup> Tc-МИБИ с КТ-коррекцией поглощения излучения .....	35
2.2.4 Инвазивная коронароангиография .....	38
2.3 Статистическая обработка .....	38
ГЛАВА 3. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ СТЕНОЗОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДПОЛАГАЕМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С УЧЕТОМ ФАКТОРОВ РИСКА И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ .....	39

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА ЛЖ ПО ДАННЫМ ОЭКТ У ПАЦИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ СТЕНОЗОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ.....	42
ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ПРЕДТЕСТОВОЙ ВЕРОЯТНОСТИ ОБСТРУКТИВНОЙ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЯМ ЕОК 2013 И 2019 ГОДА.	48
ГЛАВА 6. СОПОСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ ПЕРФУЗИОННОЙ ОЭКТ МИОКАРДА И ИНВАЗИВНОЙ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ С ПРЕДТЕСТОВОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ ИБС .....	52
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	58
7.1 Предпосылки к исследованию .....	58
7.2 Вопросы целесообразности использования европейских шкал ПТВ ИБС, в том числе в Российской популяции.....	62
7.3 Клиническая оценка у пациентов с различной ПТВ ИБС.....	66
7.4 Нарушения перфузии миокарда ЛЖ у пациентов с предполагаемой ИБС и различной степенью поражения коронарных артерий.....	78
7.5 Поражение коронарных артерий и нарушения перфузии миокарда ЛЖ у пациентов с различной ПТВ ИБС. ....	82
ВЫВОДЫ .....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91

## Список сокращений

$^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ –  $^{99m}$ -технеций-метокси-изобутил-изонитрил

АС – коррекция поглощения излучения (Attenuation Correction)

AUC – площадь под ROC-кривой (параметр с-статистики, Area Under the Curve)

SDS – разностная сумма баллов (Summed Difference Score)

SRS – сумма баллов в покое (Summed Rest Score)

SSS – сумма баллов после стресс-теста (Summed Stress Score)

TID – транзиторная ишемическая дилатация (Transient Ischemic Dilation)

АСБ – атеросклеротическая бляшка

АГ – артериальная гипертония

ВЭМ – велоэргометрическая проба

ЕОК – Европейское общество кардиологов

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

КА – коронарные артерии

КАГ – коронароангиография

КБС – коронарная болезнь сердца

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КИ – кальциевый индекс

КСО – конечно-систолический объем

КСР – конечно-систолический размер

КТ – компьютерная томография

КТА – КТ-ангиография (коронарных артерий)

ЛЖ – левый желудочек

МСС – микрососудистая стенокардия

ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПТВ – предтестовая вероятность (ишемической болезни сердца)

РФП – радиофармпрепарат

С-ОЭКТ – синхронизированная с ЭКГ ОЭКТ

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

ФВ – фракция выброса (левого желудочка сердца)

ФР – факторы риска

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы**

В России сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин смерти населения. Высокая частота возникновения ишемической болезни сердца (ИБС), приводящая к снижению качества жизни пациентов и повышению риска сердечно-сосудистых осложнений обуславливает важность скрининга и первичной профилактики этого заболевания (Шевченко Ю.Л., Тюрин В.П., 2008). Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) по лечению стабильной ишемической болезни сердца (2013 г.), у пациентов с предполагаемой ИБС при первичном приеме кардиологом или врачом общей практики необходимо оценить ее предтестовую вероятность (ПТВ), основанную на простых признаках (возраст, пол и вид симптомов). При ПТВ<15% диагноз ИБС предварительно считается отклоненным, >85% – подтвержденным, при ПТВ 15-85% необходимо выполнять неинвазивные нагрузочные тесты, предпочтительно с визуализацией (перфузионная сцинтиграфия миокарда, стресс-эхокардиография).

В обновленных рекомендациях ЕОК (2019 г.) по хроническим коронарным синдромам предтестовая вероятность ИБС у пациентов с типичными или атипичными симптомами в грудной клетке была пересмотрена. Значения ПТВ ИБС у большинства категорий пациентов были значительно уменьшены. При этом, однако, подчеркивается, что расчет ПТВ в обеих версиях рекомендаций преимущественно основан на популяциях пациентов из стран с относительным низким риском ССЗ, к числу которых Россия не относится. Поэтому оценка ПТВ ИБС, согласно этим рекомендациям, дополняется рядом других признаков, которые формируют итоговую, клиническую оценку вероятности ИБС. По ее итогам пациент может быть направлен на проведение неинвазивных визуализирующих стресс-

тестов, по результатам которых осуществляется отбор пациентов на инвазивную коронароангиографию (КАГ). КАГ остается основным методом диагностики ишемической болезни сердца, позволяя оценивать степень сужения эпикардальных коронарных артерий (КА) у больных с предполагаемой или установленной ИБС. Как правило, наличие гемодинамически значимого стеноза КА при доказанной ишемии миокарда в бассейне данной артерии является основанием для реваскуляризации миокарда. Тем не менее, ограничениям инвазивной КАГ относится отсутствие возможности оценки стабильности атеросклеротической бляшки (АСБ) и перфузионной значимости стенозов КА, невозможность оценки состояния миокарда, в том числе у пациентов с необструктивным поражением КА.

Одним из зарекомендовавших себя визуализирующих методов отбора пациентов для проведения КАГ является синхронизированная с ЭКГ перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) миокарда, выполняемая в покое и после нагрузочных проб. Метод занимает приоритетное место в диагностике предполагаемой ИБС и оценке прогноза установленной ИБС, благодаря возможности прямой визуализации преходящей ишемии миокарда левого желудочка (ЛЖ). За последнее время были показаны широкие возможности метода в выявлении небольших по объему очаговых или диффузных изменений перфузии миокарда.

Таким образом, представляется рациональным сопоставление данных КАГ о стенозировании эпикардальных коронарных артерий и перфузионной ОЭКТ миокарда, способной оценить перфузионную значимость выявленных поражений коронарных артерий у пациентов с предполагаемой ИБС различной предтестовой вероятности (ПТВ), в сочетании с оценкой факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

**Цель исследования:**

Изучить взаимосвязь предтестовой вероятности ишемической болезни сердца, рассчитанной согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2013 и 2019 гг, с состоянием перфузии миокарда левого желудочка сердца по данным однофотонной эмиссионной томографии и данными коронароангиографии.

**Задачи исследования:**

1. Определить частоту выявления стенозов КА различной степени тяжести у пациентов с предполагаемой ИБС.
2. Определить частоту нарушений перфузии миокарда по данным ОЭКТ у пациентов с наличием стенозов КА различной степени тяжести, в том числе в контексте сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Ретроспективно оценить предтестовую вероятность коронарной болезни сердца в исследуемой группе пациентов согласно рекомендациям ЕОК 2013 и 2019 года.
4. Сопоставить данные перфузионной ОЭКТ миокарда и инвазивной коронароангиографии с ПТВ ИБС, рассчитанной согласно рекомендациям ЕОК 2013 и 2019 года.

**Научная новизна**

Впервые проведен анализ возможности использования европейских шкал предтестовой вероятности ишемической болезни сердца, изложенных в клинически рекомендациях ЕОК (2013, 2019 г.) в Российской популяции. Продемонстрирована относительно высокая частота выявления обструктивного поражения коронарного русла и значимой преходящей ишемии миокарда у пациентов, впервые обратившихся к врачу общей практики с болевым синдромом в грудной клетке. Показано, что в Российской Федерации, как в стране с высокой смертностью от сердечно-сосудистых



заболеваний, в большей мере применима шкала ПТВ ЕОК 2013 года с более высокими значениями вероятности ИБС. Показано, что оценка предтестовой вероятности играет определенную, но не ключевую роль в алгоритме решения вопроса об инвазивном исследовании коронарных артерий. Показано, что перфузионная однофотонная эмиссионная томография миокарда является более информативным методом отбора пациентов как для проведения диагностической КАГ, так и выполнения коронарной реваскуляризации.

### **Практическая значимость**

В контексте общеклинической практики данная работа демонстрирует преимущества и недостатки расчета ПТВ ИБС по рекомендациям ЕОК 2013 и 2019 года для решения вопроса о целесообразности проведения неинвазивной инструментальной диагностики и инвазивной коронароангиографии. Результаты исследования позволяют валидировать текущие способы расчета предтестовой вероятности ИБС при рассмотрении направления на КАГ и/или неинвазивные стресс-тесты пациентов с предполагаемым диагнозом ИБС. Настоящая работа позволяет с одной стороны сократить количество необоснованных направлений на проведение ОЭКТ, а с другой стороны использовать данный метод для сокращения необоснованных направлений на инвазивную диагностику состояния коронарного русла. Результаты исследования внедрены в клиническую практику и используются в ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов, впервые обратившихся к кардиологу с болевым синдромом в грудной клетке и предполагаемой ИБС значимое поражение коронарного русла выявляется менее чем в половине случаев, из которых у половины имеются показания к реваскуляризации.

2. Выявление преходящей ишемии миокарда методом перфузионной ОЭКТ миокарда является ключевым этапом для определения тактики ведения пациента как с наличием, так и с отсутствием поражения коронарного русла.
3. Шкала ПТВ ИБС, приведенная в рекомендациях ЕОК 2019 года, имеет значительные ограничения для применения в Российской популяции. Данная шкала относит к промежуточному риску практически всех пациентов с наличием факторов риска, занижает частоту выявления обструктивной КБС относительно наблюдаемых значений, требует выполнения диагностических исследований, что противоречит смыслу предтестовых шкал.
4. Шкала ПТВ ИБС, приведенная в рекомендациях ЕОК 2013 года, более пригодна для применения в Российской популяции. Тем не менее, обе шкалы предтестового риска имеют ограничения в выявлении пациентов с безболевым ишемией миокарда и микрососудистой стенокардией.
5. Шкалы претестового риска должны быть направлены не на выявление обструктивного поражений КА, а на улучшение прогноза пациентов путем определения оптимальной тактики лечения (инвазивной или медикаментозной).

### **Апробация и реализация работы**

Основные материалы диссертации доложены на 33-м ежегодном международном конгрессе Европейского общества ядерной медицины (2020), на VIII Международном конгрессе и школе для врачей «Кардиоторакальная радиология» (2021). Результаты диссертационного исследования опубликованы в 10 печатных работах, из них 8 – в изданиях, рекомендованных ВАК, в том числе 2 – в изданиях, индексируемых в библиографической реферативной базе данных Scopus. Работа апробирована на межкафедральном совещании ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук состоит из введения, включающего актуальность темы исследования, цели и задач исследования, научной новизны, практической значимости, положений, выносимых на защиту, апробацию и реализацию работы, глав “Обзор литературы”, “Материал и методы исследования”, “Результаты исследования”, “Обсуждение полученных результатов”, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 108 страницах машинописного текста, иллюстрирована 14 рисунками, содержит 17 таблиц. Список литературы представлен 138 источниками литературы, из которых 21 отечественных и 117 зарубежных.

# ГЛАВА 1. ПРЕДТЕСТОВАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ И ОЦЕНКА ИШЕМИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДПОЛАГАЕМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 История концепции предтестовой оценки вероятности ишемической болезни сердца

Основы концепции предтестовой оценки обструктивной КБС были заложены в работах Diamond & Forrester (1979) [44] и Chaitman et al. (исследование CASS, 1981) [38], когда на основании данных инвазивной КАГ у 4952 и 8157 пациентов клиник США, соответственно, на основании формулы Байеса (теоремы условной вероятности) была представлена приемлемая модель, предсказывающая по возрасту, полу и характеру симптомов наличие у пациента значимого стеноза КА (Табл. 1).

Табл. 1. Предтестовая вероятность КБС у симптоматических пациентов в зависимости от возраста и пола (шкала Diamond-Forrester с учетом данных CASS) [38, 44].

Возраст, лет	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Неангинозная боль	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
30-39	76%	26%	34%	12%	4%	2%
40-49	87%	55%	51%	22%	13%	3%
50-59	93%	73%	65%	31%	20%	7%
60-69	94%	86%	72%	51%	27%	14%

В этих ключевых исследованиях подчеркивалось, что на ПТВ влияют многие клинические факторы риска (ФР), в том числе в наибольшей мере наличие сахарного диабета, стажа курения, гиперлипидемии и изменений ЭКГ

(наличие зубца Q или изменения сегмента ST-T). При этом наличие АГ и семейного анамнеза не обеспечивали дополнительной предсказательной точности. В структуре шкалы Diamond-Forrester (далее D-F) эти факторы риска не учитывались, однако был проведен посттестовый анализ данных стресс-ЭКГ. Предтестовый учет ФР был частично реализован позже на основе базы данных университета Дюка (Duke database, Pryor et al., 1993) [107], где ПТВ КБС рассчитывалась отдельно для пациентов высокого (с наличием хотя бы одного ФР) и низкого (без ФР) риска, при условии, что у них нет изменений на ЭКГ (Табл. 2). Если же изменения на ЭКГ выявлялись, ПТВ эмпирически считалась выше в обеих группах риска. Шкала Duke по сути акцентировала внимание на том, что наличие ФР в значительно большей мере повышает ПТВ, нежели характер симптомов.

Табл. 2. Предтестовая вероятность КБС у симптоматических пациентов в зависимости от возраста, пола и наличия факторов риска (низкий риск/высокий риск, %) согласно базы данных университета Дюка [107].

Возраст, лет	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Неангинозная боль	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
35	30/88%	10/78%	8/59%	2/39%	3/35%	1/19%
45	51/92%	20/79%	21/70%	5/43%	9/47%	2/22%
55	80/95%	38/82%	45/79%	10/47%	23/59%	4/21%
65	93/97%	56/84%	71/86%	20/51%	49/69%	9/29%

Шкалы D-F и Duke использовались в клинической практике соответственно на протяжении 30 и 20 лет. Однако в начале 2010-х гг появились веские причины для их пересмотра. Результаты сразу нескольких национальных регистров (в Дании, США, Швеции) продемонстрировали, что у большинства пациентов, за последние несколько лет направленных на инвазивную КАГ, не было выявлено обструктивного поражения коронарного

русла [77, 79, 101]. Так, по данным Шведского регистра SCAAR, интактные или малоизмененные КА были визуализированы у 80% женщин и 40% мужчин моложе 60 лет с болевым синдромом в грудной клетке [79].

## **1.2 Современные шкалы предтестовой вероятности ИБС**

Таким образом, выявилась глобальная проблема неправильного (излишне частого) направления для отбора пациентов на КАГ. К причинам этой ситуации можно отнести то, что шкалы D-F и Duke были построены на данных пациентов, которым была выполнена инвазивная КАГ по абсолютным показаниям, то есть у этих пациентов заведомо был высокий риск наличия обструктивной КБС. Таким образом, эти шкалы скорее всего переоценивали риск КБС у остальных пациентов (низкого и промежуточного риска), которым в 1970-80-е гг КАГ не выполнялась, но начала выполняться после того, как эти шкалы были опубликованы. Особенно это несоответствие было выражено у женщин, что было продемонстрировано в исследовании WISE (Shaw et al., 2006) [116] и недавнем исследовании Zhang Y. et al. (2019) [136]. Кроме того, имела тенденция к игнорированию кардиологами диагностических методов исследования ишемии миокарда перед направлением на инвазивную КАГ. Так, в 2014 г. были опубликованы результаты Нью-Йоркского регистра, показавшие, что рекомендации ACC (2012) и ЕОК (2013) по стратификации риска с помощью визуализирующих стресс-тестов перед плановой КАГ не выполнялись почти у 50% пациентов [66]. Это означает, что КАГ в большинстве случаев проводилась у пациентов без доказанной ишемии миокарда.

Тем не менее, накопление к началу 2010-х гг обширной базы данных КАГ, выполненных не только при абсолютных показаниях, но и при относительных или даже без какого-либо обоснования, позволило инициировать исследования по пересмотру ПТВ с достаточной

статистической мощностью. Так, в 2011 г. были опубликованы результаты ключевого исследования Genders et al. с традиционным определением обструктивной КБС как выявление хотя бы одного стеноза КА  $\geq 50\%$  [59]. Было включено 2260 пациентов с выполненной КАГ, при этом у 941 из них были выявлены интактные или малоизмененные артерии. На основании этих данных были повторно рассчитаны значения ПТВ для различных групп пациентов, в том числе впервые были рассчитаны значения ПТВ для пациентов старше 70 лет (табл. 4).

Разработанная шкала получила название CAD Consortium (она же “modified/updated Diamond-Forrester”, UDF), и она в значительной мере отличалась от D-F и Duke: значения ПТВ оказались ниже на 10-15 ед. % у пациентов с типичной и атипичной стенокардией (как у мужчин, так и женщин), и выше у пациентов с неангинозной болью (на 10-15 ед. % у мужчин и 3-5 ед % у женщин). Таким образом, по сути произошло переосмысление интерпретации клинических симптомов пациента – типичная стенокардия перестала считаться достоверным признаком ИБС, в то время как большее внимание получил феномен безболевого ишемии, особенно у мужчин.

Табл. 3. Шкала ПТВ CAD Consortium (CAD Basic, ЕОК 2013).

Возраст, лет	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Неангинозная боль	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
30-39	59%	28%	29%	10%	18%	5%
40-49	69%	37%	38%	14%	25%	8%
50-59	77%	47%	49%	20%	34%	12%
60-69	84%	58%	59%	28%	44%	17%
70-79	89%	68%	69%	37%	54%	24%
>80	93%	76%	78%	47%	65%	32%

Шкалы D-F, Duke и CAD Consortium нашли отражение в клинических рекомендациях по стабильной КБС/ИБС. В Американских рекомендациях (ACC/AHA) по диагностике и лечению пациентов со стабильной ИБС (2012) приведены шкалы D-F и Duke [52]. К данным рекомендациям в 2014 г. было опубликовано целенаправленное обновление [51]. Однако сами рекомендации по состоянию на август 2020 г. не пересматривались. В Британских рекомендациях (NICE) по ведению пациентов с впервые возникшей болью в грудной клетке (2010) [124] приведена шкала Duke. К данному документу в 2016 г. было опубликовано обновление [48], в 2018 г. он был подвергнут критике [109]. Однако сами рекомендации по состоянию на август 2020 г. не пересматривались. Наконец, в Европейских рекомендациях (ЕОК) по стабильной КБС (2013) приведена шкала CAD Consortium [95].

Таким образом, в начале XXI века сложилась ситуация, когда в различных кардиологических рекомендациях использовались разные шкалы ПТВ, в значительной мере различающиеся между собой. Вследствие этого начали появляться публикации, посвященные сравнению этих шкал на различных когортах и с различными методами верификации. В частности, к тому времени уже было установлено, что неинвазивная КТ-ангиография коронарных артерий (КТА) имеет высокую отрицательную предсказательную ценность – отсутствие значимых стенозов по данным КТА позволяет исключить диагноз обструктивной КБС и исключает у пациента необходимость проведения инвазивной КАГ [93]. По состоянию на 2020 год это заявление, по-видимому, сохраняет актуальность: проведение КТА коронарных артерий позволяет снизить число “пустых” инвазивных КАГ (то есть тех, что не приводят к выполнению реваскуляризации), что особенно актуально для пациентов низкой ПТВ ИБС [72]. По результатам крупного исследования SCOT-HEART было высказано предположение, что КТ-ангиография, помимо визуализации стенозирующего атеросклероза КА, сможет повысить достоверность диагностики причин стенокардии [74].



Несмотря на достаточно существенные расхождения данных КТА по сравнению с инвазивной КАГ (как референсного метода) у пациентов с наличием выраженного поражения коронарного русла [22, 36], проведение КТА оказалось уместным у пациентов низкого риска, у которых не было достаточных оснований для направления на инвазивную КАГ [25]. Целью исследования у таких пациентов было скорее исключение, а не подтверждение обструктивной КБС.

В 2011 г. опубликованы результаты исследования CONFIRM [40]. Было включено 14048 пациентов с предполагаемой ИБС, которым была проведена КТА, причем критерии обструктивной КБС включали как наличие стеноза КА  $\geq 50\%$ , так и  $\geq 70\%$ . Несмотря на то, что среди случаев выявления обструктивной КБС преобладали пациенты с типичной стенокардией, частота выявления стенозов КА  $\geq 50\%$  оказалась значительно меньше, чем предполагалось по шкале D-F (в целом – 18% против 51%, при типичной стенокардии – 29% и 51%, при атипичной – 15% и 47%, соответственно,  $p < 0,001$ ) [40]. В рамках исследования CONFIRM также было обосновано использование кальциевого индекса (КИ) как параметра, скорее отвергающего предполагаемый диагноз КБС. У пациентов с впервые возникшим болевым синдромом в грудной клетке, но с  $КИ=0$ , необструктивная КБС была выявлена в 13% случаев, стенозы КА  $\geq 50\%$  – в 3,5% случаев, стенозы КА  $\geq 70\%$  – в 1,4% случаев. Наблюдаемая частота выявления значимого поражения коронарного русла была выше у молодых пациентов, у которых имелся атеросклероз, еще не достигший стадии кальцификации. С учетом этого было отмечено, что вычисление КИ не имеет дополнительной прогностической ценности, если используется совместно с КТА [130]. Аналогичные данные о завышении ПТВ обструктивной КБС по шкале D-F были получены в исследовании Pickett et al. (2013) [104]. С другой стороны, у асимптомных пожилых людей с высокой ПТВ ИБС проведение КТА рекомендуется при выявлении высокого КИ при КТ-скрининге [73]. В то же время выполнение КТА позволяет переопределять

риск ССО (в частности, в меньшую сторону) у пациентов, у которых не было выявлено обструктивной КБС [92].

Таким образом, результаты, полученные в работах Genders et al. (2011), CONFIRM (2011) и Pickett et al. (2013), фактически позволили отвергнуть дальнейшее клиническое применение шкалы D-F, хотя она по-прежнему осталась референсной в последующих сравнительных исследованиях. На ее фоне шкала Duke выгодно выделялась тем, что учитывала факторы риска, хотя она, без сомнений, также нуждалась в пересмотре. В последующей работе Genders T. et al. (2012) было предложено и протестировано на 5677 пациентах обновление шкалы CAD Consortium (модели CAD Basic, она же UDF) за счет внедрения в расчет двух дополнительных групп параметров. Модель шкалы CAD Clinical включала только клинические факторы (наличие диабета, артериальной гипертензии, дислипидемии, стажа курения), модель шкалы CAD Extended, помимо клинических факторов, включала оценку КИ по данным КТ. Все указанные предикторы были достоверно связаны с наличием заболевания в однофакторном и многомерном анализе. Модель CAD Clinical улучшила прогноз по сравнению с Basic Model (улучшение AUC с 0,77 до 0,79, что эквивалентно улучшению эффективности реклассификации +35%), при использовании CAD Extended значение AUC составило 0,88 (+102%). Таким образом, модель, включающая клинические факторы, улучшала достоверность прогнозирования обструктивной КБС. При этом добавление информации об отсутствии коронарного кальция улучшала качество прогноза в еще большей мере [57]. Эти результаты были воспроизведены на Китайской популяции (n=5743), но при этом подчеркивалось, что хотя шкала CAD Extended оказалась достаточно приемлемой для расчета ПТВ ИБС у пациентов, направленных на КТА коронарных артерий, необходима дальнейшая разработка новых моделей, позволяющих производить еще более точную и оперативную оценку ПТВ [137]. Выводы о несовершенстве

имеющихся шкал ПТВ делаются и в исследовании швейцарских авторов (Neurauter E. Et al., 2019) [98].

В 2015 г. была предложена еще одна предтестовая шкала, в которой были учтены не только клинические факторы риска, но и семейный анамнез ИБС. Она была разработана авторами исследования CONFIRM на основании ретроспективного анализа данных 14004 пациентов. Из них 9093 пациентов (группа ССТА-1) были направлены на КТ-ангиографию, срок наблюдения за ними составил 2 года. На основании данных этой когорты пациентов была разработана модель, прогнозирующая развитие ССО, продемонстрировавшая значение AUC 0,76. Далее эта модель была проверена на двух других группах пациентов – в 1 группу вошли 2132 пациента, направленные на КТ-ангиографию со средним сроком наблюдения 1,6 лет. Во 2 группу вошли 2779 пациентов, направленных на стресс-ОЭКТ миокарда со сроком наблюдения 5 лет. При этом шкала CONFIRM показала на группе 1 значение AUC 0,71, в то время как на группе 2 – 0,77. Кроме того, шкала CONFIRM более точно прогнозировала наличие у пациента стеноза  $\geq 50\%$ , чем шкала D-F (AUC 0,76 против 0,64) [91]. С другой стороны, в работе Wang M. et al. (2018) было показано, что у лиц с низким уровнем бремени традиционных факторов риска ИБС добавление расчета КИ коронарных артерий обеспечивает более точную оценку ПТВ, а применение шкалы CAD Extended вместо CONFIRM помогает избежать проведения ненужных исследований [132].

В конечном итоге в новых рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2019) [83], на основании метаанализа [80] результатов исследований PROMISE [54] и CONFIRM [40], были приведены обновленные значения ПТВ обструктивной коронарной болезни сердца (КБС) в зависимости от возраста и пола пациента, а также от характера боли в грудной клетке (Табл. 4). Вслед за данным документом, в новом издании отечественных Клинических рекомендаций по стабильной ишемической болезни сердца (РКО/НОА/НОАТ/АССХ, 2020) оценка предтестовой

вероятности (ПТВ) рекомендована всем пациентам с подозрением на ИБС при первичном обращении к врачу (класс и уровень доказанности I B) [2].

Табл. 4. Предтестовая вероятность обструктивной коронарной болезни сердца КБС в зависимости от возраста, пола и характера боли в грудной клетке (ЕОК 2019) [83].

Возраст, лет	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Неангинозная боль		Одышка	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
>70	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

### 1.3 Сравнение и валидация шкал предтестовой вероятности наличия ИБС

С момента анонса шкал CAD Consortium и CONFIRM неоднократно поднимался вопрос о необходимости их сопоставлении между собой, а также с шкалами D-F и Duke [115]. За последние 5 лет был выполнен ряд исследований по валидации новых шкал (то есть их способности предсказывать наличие значимой коронарной патологии) и их сравнению с более старыми, но зарекомендовавшими себя многолетней практикой шкалами предтестовой оценки наличия КБС. Так, в регистр Partners (Bittencourt M. et al., 2016) было включено 2274 пациента без установленной КБС, направленных на КТ-ангиографию. Было показано, что шкала D-F значительно завышает предполагаемую частоту обструктивной КБС по сравнению с шкалами CAD Basic и Clinical (AUC 0,713, 0,752 и 0,791,

соответственно,  $p < 0,001$ ). При этом только шкала CAD Clinical обеспечила адекватную степень соответствия с реальными данными ( $p = 0,39$ ). По результатам шкалы D-F лишь 8,3% пациентам не было необходимо дополнительного обследования, в то время как по результатам шкал CAD Basic и Clinical доля таких пациентов составила 24,6% и 30,0%, соответственно,  $p < 0,001$ . Доля пациентов с высокой предтестовой вероятностью КБС по шкале D-F составила 18%, а по шкале CAD – лишь 1,1% ( $p < 0,001$ ). Исследователи заключают, что в современной когорте пациентов с предполагаемой КБС шкала CAD лучше соответствует данным, получаемым при КТ-ангиографии, и использовании этой шкалы может уменьшить потребность в неинвазивных или инвазивных тестированиях, одновременно увеличивая результативность самих исследований [30].

В том же году в другом исследовании (Ferreira A. et al., 2016), включавшем 1069 пациентов из клиник Нидерландов, было показано, что и шкала CAD Basic (UDF) завышает реальную частоту выявления стенозов КА  $\geq 50\%$  на 140,1%. При этом шкала CAD Clinical продемонстрировала завышение частоты КБС лишь на 9,8%, а шкала, разработанная по результатам исследования CONFIRM – на 18,8%. В целом, реклассификация ПТВ по результатам прогноза по шкалам CAD Clinical или CONFIRM изменила диагностическую тактику у  $\approx 50\%$  пациентов [50].

Недавно получены результаты аналогичного по дизайну исследование Baskaran L. et al. (2019), в которое было включено 1738 пациентов из регистра SCOT-HEART, направленных на КТ-ангиографию и имевших в среднем более низкий риск обструктивной КБС. Шкала CAD Clinical показала наилучшие результаты по сравнению с CAD Basic и PROMISE (AUC 0,79, 0,77 и 0,75, соответственно). Кроме того, шкала CAD Clinical обеспечила лучшую реклассификацию пациентов низкого риска при отсечках ПТВ 10% или 15% по сравнению с шкалой PROMISE. При этом исследователи отмечают, что использование КТ-ангиографии как метода верификации коронарных

стенозов имеет ограниченную достоверность, поскольку КТА имеет низкую позитивную предсказательную ценность наличия обструктивной КБС по данным инвазивной КАГ [25].

Наконец, своеобразным итогом сравнения шкал ПТВ на сегодняшний день можно считать исследование PROMISE (Genders et al., 2018), в котором было убедительно показано, что предсказательная точность шкал ПТВ в значительной мере зависит от того, в какой когорте пациентов они применяются, и какой верифицирующий метод используется (КАГ или КТА). В частности, AUC для шкалы CAD clinical был ниже в когорте пациентов исследования PROMISE (0,72), чем у пациентов из регистра SCOT-HEART (0,79). Это объяснялось различной частотой выявления обструктивной КБС в этих когортах (23% в PROMISE и 38% в SCOT-HEART) и разными верифицирующими методами (КАГ в PROMISE и КТА в SCOT-HEART) [58].

#### **1.4 Метод перфузионной однофотонной эмиссионной томографии в диагностике ишемической болезни сердца**

Перфузионные радионуклидные методы зарекомендовали себя в диагностике ИБС, стратификации риска ССО и оценке ответа на терапию [68]. Они имеют убедительную доказательную базу в плане диагностической и прогностической ценности выявления очагово-рубцовых изменений (стабильных дефектов) и преходящей ишемии миокарда у больных ИБС всех групп риска [60, 62, 75, 76, 82, 90, 114, 119, 127]. При этом значительная часть диагностической информации может быть получена только при нагрузочной пробе [119]. Согласно основным кардиологическим рекомендациям ЕОК (по стабильной ИБС 2013, 2019 и реваскуляризации, 2018), перфузионная ОЭКТ миокарда является одним из ключевых неинвазивных методов исследования сердца, позволяя визуализировать преходящую ишемию миокарда перед

планированием реваскуляризации у пациентов с ИБС [95, 97]. Согласно сообщениям МАГАТЭ, объемы использования методов радионуклидной диагностики в кардиологии напрямую влияют на показатели сердечно-сосудистой смертности, позволяя своевременно выявлять пациентов, которым реваскуляризация или назначение оптимальной медикаментозной терапии необходима в срочном порядке для снижения риска ССО [37, 131].

Как и другие визуализирующие методы, перфузионную ОЭКТ или ПЭТ выполняют при промежуточной (15-85%) претестовой вероятности (ПТВ) ИБС, в этом случае методы показывают высокую чувствительность в диагностике преходящей ишемии миокарда, требующей терапии или вмешательства [95, 97]. Специфичность метода можно существенно повысить с помощью КТ-коррекции поглощения излучения [4, 113]. При низкой ПТВ ИБС массовое направление пациентов на нагрузочные пробы с визуализацией (в том числе стресс-ОЭКТ или стресс-ЭхоКГ) считается нецелесообразным, поскольку у таких пациентов редко выявляется значимая патология, что в совокупности с низкой частотой сердечно-сосудистых осложнений делает выполнение этих исследований неэффективным с экономической точки зрения, а также с точки зрения организации здравоохранения в целом [83, 85, 103].

Картина нормы по данным перфузионной ОЭКТ миокарда предполагает низкую вероятность ИБС и низкий риск (как ближайший, так и отсроченный) развития ССО. В этой ситуации инвазивные вмешательства не показаны [110, 121]. При наличии небольшого объема преходящей ишемии проведение КАГ возможно, однако при этом дальнейшая тактика ведения пациента может включать не только проведение ЧКВ, но и назначение медикаментозной терапии для контроля симптоматики [24, 99]. Наличие достоверной преходящей ишемии, включая такие признаки, как транзиторная ишемическая дилатация (TID), гистерия миокарда, обосновывает проведение

инвазивного вмешательства, указывая при этом на симптом-связанную КА [8, 62].

Важно подчеркнуть, что перфузионные радионуклидные методы могут эффективно использоваться для оценки влияния терапии (как ЧКВ, так и медикаментозной, или их комбинации) на уменьшение объема преходящей ишемии [17, 34, 118]. Обоснованием такого подхода является то, что именно преходящая ишемия, в намного большей мере, чем стеноз КА, увеличивает риск ССО у пациента с установленной ИБС. Летальность при площади ишемии ЛЖ >20% растет пропорционально, достигая 6,5% в год [62]. В ряде работ, в том числе на больших выборках (n=2203) [61] показана возможность стратификации риска на основе подсчета количественных параметров перфузии, отражающих площадь и объем зон поражения миокарда при перфузионной ОЭКТ – SRS, SSS и SDS (Summed Rest, Stress, Difference Score) [94, 96]. По результатам этих исследований, при увеличении SSS более 13 баллов у больных ИБС в течение двух лет риск летального исхода достигает 2,9%, а ИМ – 4,2% [61, 62]. Более того, наличие перифокальной ишемии (вокруг зоны рубца после перенесенного ИМ) связано с более высоким риском кардиальной смерти, чем наличие зон ишемии, не связанных с рубцом [47]. Это касается также и пациентов, находящихся в стационаре после экстренной терапии ОИМ. Выполнение перфузионной ОЭКТ с вазодилататором также позволяет оценить у них необходимость проведения повторной КАГ [42, 69].

Перфузионная ПЭТ миокарда является более точным методом диагностики стабильных и преходящих нарушений перфузии, за счет более высокой разрешающей способности и большего уровня межоператорского согласия при интерпретации. ПЭТ обладает наибольшей селективностью в отношении прогноза ССО, чем другие неинвазивные методы [120]. Данный метод признается многими в качестве золотого стандарта неинвазивной диагностики нарушений кровоснабжения клеток миокарда [28]. Это единственный на сегодняшний день достоверный метод оценки снижения миокардиального



кровотока и резерва в абсолютных единицах. При этом в целом ПЭТ в оценке нарушений миокардиальной перфузии демонстрирует более высокую диагностическую точность, чем ОЭКТ [27, 53, 89, 100]. В дополнение к значимости в качестве диагностического исследования, в нескольких исследованиях была продемонстрирована независимая и инкрементная ценность миокардиальной перфузионной ПЭТ, в том числе в многоцентровом регистре с участием более 7000 пациентов [46].

С учетом большого объема исследований в этом направлении, большую помощь в суммировании этих данных и понимании возможностей радионуклидных методов оказывают специальные документы профильных научных обществ (в основном в США: ACC, AHA, ASNC), которые носят название “appropriate use criteria” (AUC, целесообразные критерии применения) и обосновывают клинические ситуации, при которых применение этих методов обязательно, целесообразно, уместно или неуместно [67, 68, 86, 111, 135]. Ключевая роль этих документов состоит в том, чтобы снизить затраты системы здравоохранения на нецелесообразные исследования. С 2017 г. законодательством США предписано использование AUC для обоснования назначения неинвазивных исследований, включая ПЭТ. AUC для ОЭКТ и ПЭТ в целом схожи, с некоторыми поправками, связанными с ограничениями, присущими ПЭТ (высокая стоимость и возможность в большинстве случаев использовать только фармакологические пробы) и ОЭКТ (несколько меньшая чувствительность и невозможность количественного измерения скорости кровотока) [29].

В целом, согласно этим документам, перфузионные радионуклидные методы можно глобально охарактеризовать как “gatekeeper” (т.е. фильтр, посредник) перед коронароангиографией (КАГ), поскольку КАГ – это инвазивное вмешательство с известными рисками осложнений, которое, очевидно, не должно проводиться всем пациентам с подозрением на ИБС без отбора [87]. При этом в рутинной практике метод ОЭКТ остается более

распространенным, чем ПЭТ, поскольку позволяет решать рутинные клинические задачи с достаточной точностью при намного более низкой стоимости. По данным многих авторов, в мировом масштабе частота излишне проведенных перфузионных исследований миокарда составляет порядка 10-15% [67]. Однако частота излишне проведенных коронароангиографий (то есть выполненных без предварительных доказательств наличия ишемии миокарда и выявивших интактные коронарные артерии) оказывается намного выше, составляя около 20% (среди асимптомных пациентов – достигая 29%), а излишних ЧКВ (то есть установленных стентов в артерии с недоказанным снижением кровотока) – 15-18%, что в итоге является значительно большим финансовым ущербом для системы здравоохранения [35, 65]. Важно отметить, что эти результаты были получены в США, где медицинская деятельность чрезвычайно строго контролируется страховыми компаниями. Более того, эти данные были опубликованы уже после того, как были приняты меры в связи с результатами регистра NCDR 2011 года, показавшем необоснованность почти 50% вмешательств [39]. Представляется очевидным, что в России частота необоснованных коронарографий и ЧКВ как минимум не ниже, чем в этих мировых отчетах.

Таким образом, диагностические возможности перфузионной сцинтиграфии миокарда включают выявление и дифференциальную диагностику стабильной и преходящей ишемии миокарда, с точностью, превышающей возможности стресс-ЭКГ; локализацию, оценку распространенности и глубины рубцовых и фиброзных повреждений миокарда; оценку жизнеспособности миокарда (например, при гибернации); оценку сократительной функции миокарда (при ЭКГ-синхронизации) [13, 95, 134].

## 1.5 Роль преходящей ишемии миокарда у пациентов с предполагаемой коронарной болезнью сердца

С учетом того, что оценка ПТВ ИБС оценивается с точки зрения потенциального выявления “значимого стеноза” КА, необходимо ответить на вопрос, что является более важным в плане тактики лечения и прогноза – наличие стенозов КА (КБС) или же наличие преходящей ишемии миокарда (ИБС). Еще 13 лет назад в исследовании COURAGE было показано, что у пациентов с наличием  $>70\%$  стеноза КА и патологическими результатами стресс-теста, или наличием  $>80\%$  стеноза КА с наличием стенокардии, тактика ведения, включающая чрескожное вмешательство (ЧКВ) на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), с точки зрения прогноза не лучше, чем только лишь ОМТ [31]. Дальнейшие исследования с использованием метода измерения фракционного резерва кровотока (ФРК) подтвердили, что далеко не любое обструктивное поражение КА является функционально значимым. Первым и наиболее продолжительным на сегодняшний день стало исследование DEFER, показавшее нецелесообразность стентирования функционально незначимых стенозов КА с  $\text{ФРК} \geq 0,75$  [138]. По данным исследования FAME “функционально незначимыми” ( $\text{ФРК} > 0,80$ ) оказались 57% стенозов  $>50\%$ , 20% стенозов 70-90%, при этом значимыми ( $\text{ФРК} \leq 0,80$ ) оказались лишь 35% стенозов 50-70% [105, 126, 128].

По итогам накопленного массива исследований появилась обоснованная критика такого “предупреждающего” подхода к выполнению ЧКВ на КА без доказанной ишемии у пациентов со стабильной ИБС – он стал считаться не просто необоснованным, но и попросту опасным, приводя к повышению частоты ССО и смертности [84]. Более того, в последние годы высказывается критика в отношении коронарографических методов в качестве “золотого стандарта” диагностики стабильной ИБС [33, 43].

В тоже время более убедительной выглядит доказательная база влияния на прогноз пациента тяжести преходящей ишемии миокарда, выявленной прямыми методами визуализации [32, 64, 123]. Еще в 1998 г. группой Nachamovich R. et al. на когорте из 5183 последовательных пациентов с предполагаемой или установленной ИБС, было показано, что нормальный результат ОЭКТ (без стабильных и преходящих дефектов перфузии) достоверно предопределяет низкий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) ( $\leq 0,5\%$  в год). При этом частота ССО поступательно увеличивалась пропорционально увеличению площади дефектов перфузии по данным ОЭКТ [61]. Вывод о высокой отрицательной предсказательной ценности перфузионной ОЭКТ миокарда был подтвержден в многоцентровом исследовании Shaw L. et al., включавшем 4728 пациентов: при нормальных результатах ОЭКТ у пациентов с подозреваемой ИБС, годовая смертность не превышала 0,6% [121]. В рамках исследования COURAGE был выполнен суб-анализ (Nuclear Substudy), который показал, что только использование перфузионной ОЭКТ позволяет определить тактику ведения пациента с ИБС, улучшающую прогноз [117]. Это исследование было затем значительно расширено группой Nachamovitch et al. (2011) на большем материале и с наблюдением в течение 7 лет. Было включено 13 555 пациентов (из них 35% с установленной ИБС, остальные – с предполагаемой), у которых тактика ведения определялась наличием и объемом стабильных (ПИКС) и преходящих (ишемия) дефектов перфузии по данным стресс-ОЭКТ. В результате было показано, что пациенты с достоверной ишемией миокарда ( $>10\%$ ) и отсутствием распространенного ПИКС имеют лучший прогноз при ранней инвазивной тактике лечения. В то время как пациенты без значительной ишемии, а также пациенты с объемом ПИКС  $>10\%$  имели лучший прогноз на ОМТ [64].

Эта доказательная база была дополнена данными Датского регистра, включавшего 6-летнее наблюдение за 1327 пациентами с нормальными

результатами перфузионной ОЭКТ и 278 пациентами с наличием стабильных дефектов перфузии. В первой группе реваскуляризация приводила к значительному увеличению частоты ССО и смерти (6,2% в год) против 1,9% на ОМТ, во второй – 9,1% и 6,7%, соответственно. В выводах этого регистра подчеркивалось, что нормальные результаты перфузионной ОЭКТ (отсутствие стабильных и преходящих дефектов перфузии) не только означают низкий риск ССО, но и предсказывают более высокую смертность у тех пациентов, которым все же выполнили ЧКВ, основываясь на наличии стенозов по данным КАГ [123]. “Ишемический” подход к определению тактики ведения пациентов с стабильной ИБС был обоснован и в других исследованиях, включавших несколько тысяч пациентов (Farzaneh-Far A. et al., 2012; Kim Y. et al., 2012). При этом была показана прогностическая роль данных перфузионной ОЭКТ, выполненной повторно после вмешательства для оценки площади остаточной ишемии, а также в более поздних сроках для выявления признаков отдаленного увеличения площади ишемии, что определяло целесообразность повторных вмешательств для улучшения прогноза [49, 81].

С учетом имеющейся доказательной базы значимости преходящей ишемии, выявленной по данным радионуклидных методов, в последние годы поднимается вопрос согласования данных инструментальных исследований (в частности радионуклидных) с результатами предшествующей оценки предтестовой вероятности ИБС. Так, по данным исследования Batal O. et al. (2019) существующие шкалы ПТВ ИБС не позволяют прогнозировать выявление нарушений перфузии миокарда по данным ОЭКТ и переоценивают их распространенность у пациентов со стабильной ИБС [26]. Аналогично, по данным исследования Williams B. et al., имеются значительные расхождения между результатами перфузионной ПЭТ миокарда и различными моделями ПТВ ИБС, продемонстрировавшими низкую прогностическую эффективность для выявления нарушений перфузии миокарда на фоне нагрузочной пробы

(AUC от 0,554 до 0,616). Авторы заключают, что существующие шкалы ПТВ ввиду неоптимального согласия и неудовлетворительной прогностической эффективности у пациентов, направленных на перфузионную ПЭТ миокарда, должны быть дополнительно изучены, и, возможно, пересмотрены в будущем [133]. Важным остается вопрос о предсказательной ценности результатов неинвазивных исследований, особенно у пациентов с низкой ПТВ ИБС, касательно их прогноза в плане возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Так, в исследовании Gaibazzi, N. (2019) было отмечено, что значительная часть пациентов, направленных на визуализирующие функциональные тесты по поводу болевого синдрома в грудной клетке, имели низкую ПТВ ИБС. При этом у 10% из них выявлялась преходящая ишемия миокарда, которая, однако, не предоставляла значимой прогностической информации. При этом авторы подчеркивают, что эти наблюдения могут быть географически-зависимыми, то есть данные, полученные на одной популяции (в данном случае итальянской), могут быть неприменимы в странах с более высоким или более низким популяционным риском сердечно-сосудистых заболеваний [56].

С учетом вышесказанного, целью настоящего исследования стало сопоставление данных КАГ об анатомических особенностях коронарного русла и перфузионной ОЭКТ миокарда, способной оценить перфузионную значимость выявленных поражений коронарных артерий в Российской когорте пациентов с предполагаемой ИБС различной предтестовой вероятности (ПТВ), в том числе в сочетании с оценкой факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика исследования

В ретроспективное исследование были включены данные 364 мужчин и женщин в возрасте старше 18 лет, находившихся на стационарном лечении в ФГБУ “Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова” Минздрава России с марта 2014 по декабрь 2018 года с предполагаемым диагнозом ИБС, направленные на проведение контрастной коронароангиографии для решения вопроса о необходимости реваскуляризации миокарда. Клиническая характеристика исследуемой группы пациентов приведена в Табл. 5.

Табл. 5. Исходная клиническая характеристика исследуемых пациентов.

Параметры		n=364
Средний возраст (лет)		60,4 ± 9,1
Мужчины		232 (63,7%)
Стенокардия напряжения		108 (29,7%)
Функциональный класс стенокардии по CCS	I	34 (31,5%)
	II	61 (56,5%)
	III	13 (12,0%)
Отягощенный семейный анамнез по ССО		166 (45,6%)
Сахарный диабет II типа		63 (17,3%)
Артериальная гипертония		307 (84,3%)
Хроническая болезнь почек I-II стадии		49 (13,5%)
ТИА и/или ОНМК		46 (12,6%)
Дислипидемия		269 (73,9%)
Курение		154 (42,3%)
Индекс массы тела		27,9 ± 3,5
Число ФР, повышающих ПТВ ИБС	1	359 (98,6%)

	2	225 (61,8%)
	3 и более	112 (30,8%)

**Примечание:** CCS - Канадское кардиологическое общество; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

У всех пациентов, включенных в исследование, исходно определяли уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и глюкозы в сыворотке крови. Была проведена клиническая оценка, изучен семейный анамнез, проанализированы основные факторы риска ССО – курение, мужской пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ) [95]. Также было принято во внимание наличие таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет II типа (СД 2), хроническая болезнь почек (ХБП) I-II стадии, транзиторная ишемическая атака или острое нарушение мозгового кровообращения (ТИА/ОНМК) (Табл. 5) [41]. Согласно рекомендациям ЕОК 2019, ПТВ ИБС, основанная на данных о возрасте, поле и характере симптомов, повышается при наличии у пациента следующих ФР: дислипидемия, СД, АГ, курение, отягощенный семейный анамнез. Число имеющих из этого списка ФР у обследованных пациентов также приведено в Табл. 5.

Всем пациентам на базе основного лечебного учреждения наблюдения выполнена синхронизированная с ЭКГ перфузионная ОЭКТ миокарда по протоколу покой+нагрузка и инвазивная коронароангиография. Срок между получением данных ОЭКТ и КАГ не превышал 3 месяцев. У пациентов без соматических ограничений проводилась проба с физической нагрузкой на велоэргометре. У пациентов, имеющих противопоказания к велоэргометрии, была выполнена фармакологическая проба с натрием АТФ. Ретроспективно рассчитывалась ПТВ ИБС согласно рекомендациям ЕОК 2013 и 2019 гг. с формированием групп низкой (<15%), промежуточной (15-85%) и высокой (>85%) ПТВ ИБС. Дизайн исследования приведен на Рис. 1.



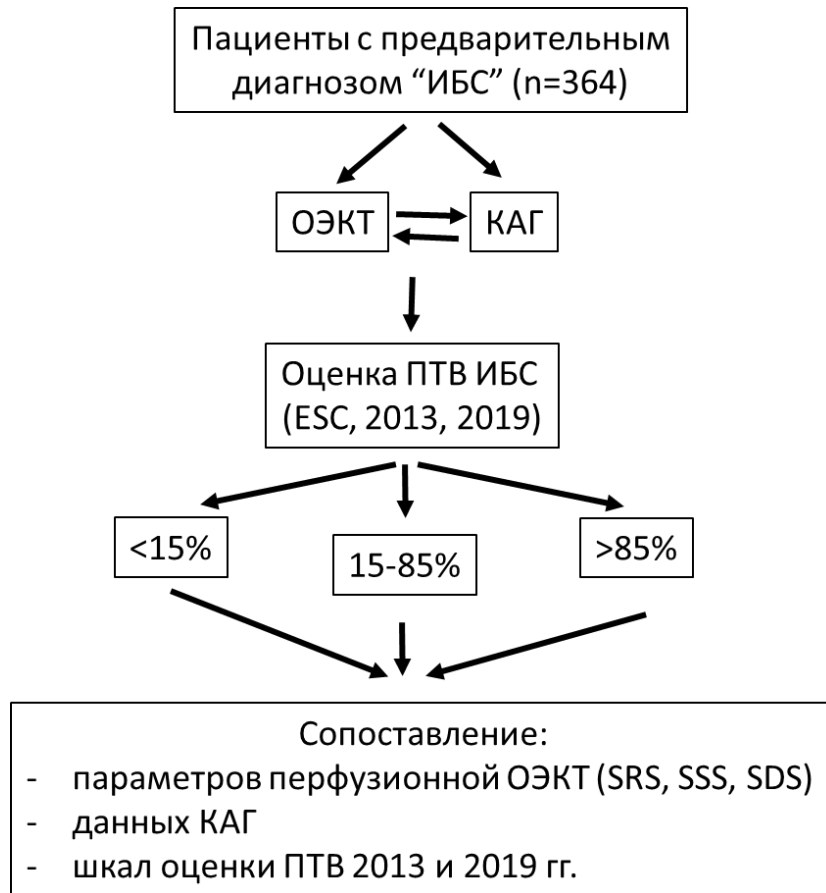


Рис. 1. Дизайн исследования

*Критерии исключения:* установленная ИБС (в том числе ОИМ или реваскуляризация миокарда в анамнезе), почечная недостаточность (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин), сердечная недостаточность 3-4 ФК по NYHA, острые и хронические воспалительные заболевания, онкологические заболевания с активностью процесса в течение последних 5 лет.

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1 Протокол пробы с физической нагрузкой

При отсутствии противопоказаний к выполнению пробы с физической нагрузкой пациентам была проведена велоэргометрическая проба (ВЭМ). Протокол нагрузочной пробы является стандартизованным и одинаковым для всех пациентов [12]. Перед проведением исследования за 2 суток пациенты

отменяли прием  $\beta$ -блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, нитратов. Нагрузочная пробы проводилась на универсальном ЭКГ-комплексе GE “Ergometrics 900” GE с 12-канальным электрокардиографом “Corinia Marquette” фирмы GmbH (Германия) и программным обеспечением “GE Marquette Cardiosoft (Supervisor) начиная с 25 Вт, с увеличением на 25 Вт каждые 3 мин при частоте вращения педалей, соответствующей среднему положению на шкале интенсивности. Непрерывно в течение пробы и последующего за ней восстановительного периода проводился мониторинг ЭКГ и АД. Критерии преждевременного прекращения пробы соответствовали текущим рекомендациям [12]. На максимуме нагрузки (при достижении субмаксимальной ЧСС) внутривенно вводили РФП ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ), после чего нагрузка выполнялась еще в течение 1-2 мин для достижения ишемического равновесного состояния.

Интерпретация результатов ВЭМ проводилась следующим образом:

- в случае достижения пациентом субмаксимальной ЧСС, отсутствия клинических проявлений, изменений на ЭКГ (в т.ч. отсутствие усугубления изменений или нормализацию/улучшение исходно измененной ЭКГ) результат пробы интерпретировался как “отрицательный”.
- при возникновении типичного ангинозного приступа и/или изменений на ЭКГ или дальнейшего усугубления исходно измененной ЭКГ (увеличение депрессии ST не менее чем в двух соседних отведениях относительно исходного уровня или аналогичной по амплитуде элевации ST в случае изначального нахождения его на изолинии) проба считалась положительной.
- при появлении клиники стенокардии или ее эквивалентов, но без ишемических изменений на ЭКГ, а также при наличии горизонтальной депрессии сегмента ST до 0,5 мм или косовосходящей депрессии ST до 1 мм или при появлении нарушений ритма и проводимости без других проявлений ишемии проба интерпретировалась как сомнительная.

- при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса проба трактовалась как не информативная.
- в случае если субмаксимальная ЧСС не достигнута, считалось, что проба не была доведена до диагностических критериев.

### ***2.2.2 Протокол фармакологической пробы с натрия АТФ***

Фармакологическая проба выполнялась с применением сосудорасширяющего лекарственного препарата натрия АТФ. Препарат вводили внутривенно с помощью инфузомата со скоростью инфузии 0,96мг/кг/мин (160 мкг/кг/мин) в течение 6 минут. На 3 минуте инфузии натрия АТФ внутривенно вводили РФП ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ). Также, как и при ВЭМ, непрерывно в течение пробы и восстановительного периода проводилось мониторирование ЭКГ и АД.

Критерии прекращения пробы с медикаментозной нагрузкой и интерпретация результатов аналогичны таковым при пробе с физической нагрузкой.

Активность РФП ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ) при однодневном протоколе составляла 300+900 МБк, при двухдневном – 370+370 МБк. Эффективная доза в первом случае составляла 10,2 мЗв, во втором – 6,3 мЗв.

### ***2.2.3 Протокол перфузионной ЭКГ-синхронизированной ОЭКТ миокарда с $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ с КТ-коррекцией поглощения излучения***

Перфузионная ОЭКТ миокарда проводилась на двухдетекторной ротационной гамма-камере GE Discovery NM/CT 670 с LEHR-коллиматорами и КТ-подсистемой. Сбор данных осуществляли спустя 40 минут после введения РФП. Запись исследования синхронизировали по основному зубцу желудочкового комплекса ЭКГ пациента. Длительность сбора данных составляла 12 минут.



Рис. 2. Однофотонный эмиссионный томограф GE NM/CT 670.

Реконструкцию и обработку проекций выполняли в программном пакете Cedar-Sinai AutoSPECT и QPS/QGS. Распределение РФП в миокарде в покое и после стресс-теста анализировалась в виде томосцинтиграмм и полярных карт, оценивались разностные изображения (преходящая ишемия).

Оценка дефектов перфузии выполнялась с использованием стандартного 20-сегментного картирования, с оценкой стандартных интегральных показателей тяжести поражения миокарда параметров: SSS (Summed Stress Score), SRS (Summed Rest Score), SDS (Summed Difference Score). Эти показатели являются суммой баллов относительных нарушений перфузии от 0 (норма) до 4 (трансмуральный дефект перфузии) в соответствии с “базой нормы” в каждом из 20 стандартных сегментов. Значения показателя SSS, суммирующего показатели стабильных и проходящих нарушений перфузии, интерпретировали как нормальную перфузию (SSS 0-3), начальное (SSS 4-8), умеренное (SSS 9-13) и выраженное (SSS >13) снижение перфузии миокарда ЛЖ. Показатели SDS, отражающие степень выраженности проходящей ишемии миокарда ЛЖ, классифицировали как отсутствие ишемии

(SDS 0-1), начальная (SDS 2-4), умеренная (SDS 5-8), выраженная (SDS >8) ишемия (Рис. 3) [63, 129]. Наличие умеренной или выраженной преходящей ишемии миокарда считалось достоверной, то есть значимой с точки зрения принятия клинических решений. Получаемые автоматически значения SRS, SSS и SDS различались при использовании наборов данных с КТ-коррекцией и без нее. По этой причине, поскольку указанные выше референсные значения относятся к нескорректированным изображениям, в работе использовались только пАС-данные [6].

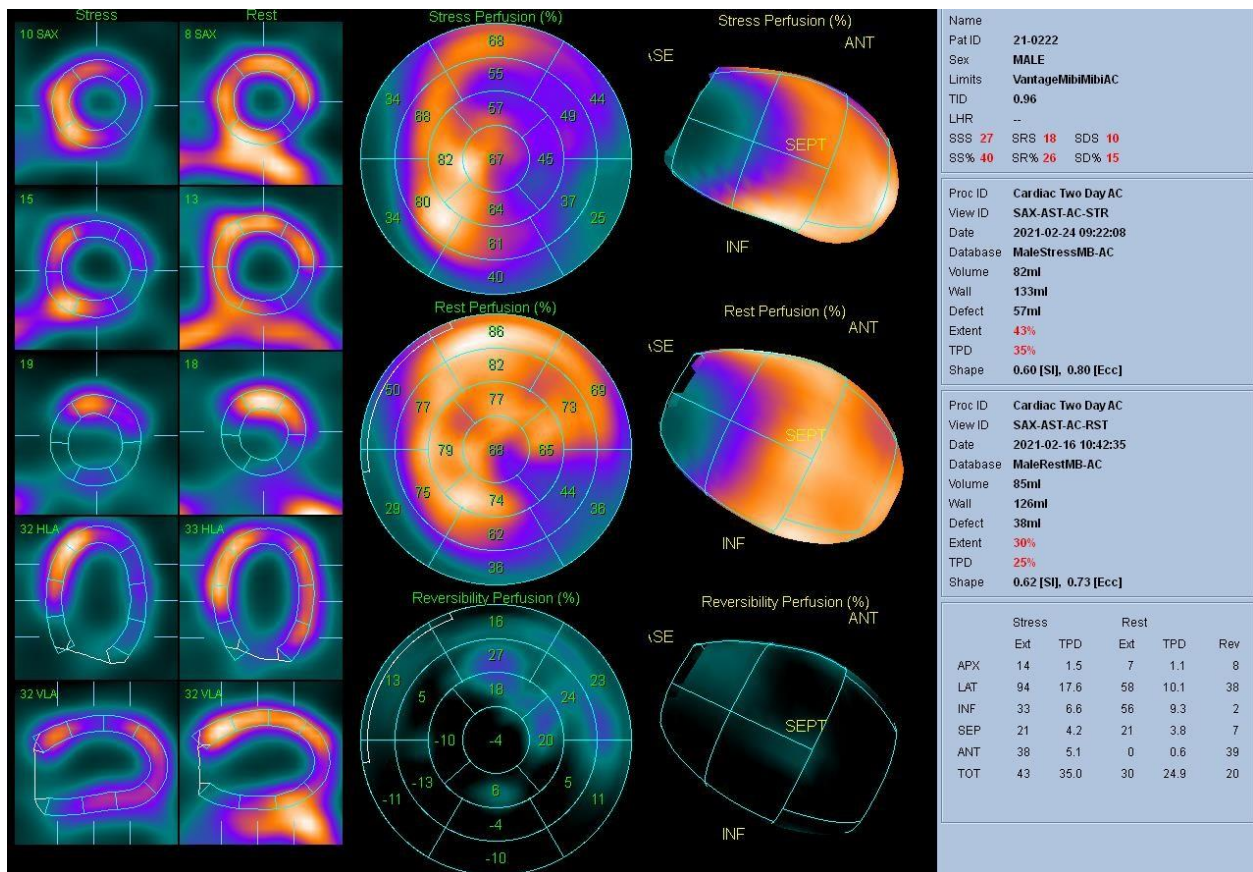


Рис. 3. Пример изображений перфузионной ОЭКТ миокарда у пациента с перенесенным ИМ и достоверной пери- и интра-фокальной преходящей ишемией миокарда. SRS=18, SSS=27, SDS=10.

Оценка систолической и диастолической функции ЛЖ включала объемы ЛЖ в систолу и диастолу (КДО и КСО), ФВ (нормой считалось значение ФВ ЛЖ >50%).

### **2.2.4 Инвазивная коронароангиография**

КАГ выполнялась пациентам по стандартной методике Judkins трансфеморальным или трансрадиальным доступом, с цифровой обработкой данных и оценкой тяжести стенозов основных КА. Изображение ЛКА регистрировалось не менее чем в пяти, ПКА – в трех различных проекциях. Левая венгерулография проводилась в правой косои проекции 30°, скорость регистрации изображения – 25 кадров в секунду. При выполнении исследования проводился постоянный мониторинг АД и ЭКГ в трех стандартных отведениях. Критерием обструктивной коронарной болезни считалось наличие хотя бы одного стеноза в какой-либо из КА  $\geq 50\%$ , в том числе – ствол ЛКА, ПНА, ОА, ПКА, 1ДА, ИМА, ЗНА, АТК, ЗБВ. Пациенты с интактными КА или неровностями контуров составили группу I (стенозы  $< 20\%$ ), в группу II включены пациенты с стенозами КА 20-49%, в группу III –  $\geq 50\%$ .

### **2.3 Статистическая обработка**

Статистический анализ выполнен с использованием программных пакетов MedCalc 15,8, Microsoft Excel 2016. Количественные данные в группах представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ), порядковые (баллы) – в виде медианы и квартилей ( $M_e [Q_1-Q_3]$ ). Сравнение средних значений двух групп с нормальным распределением выполняли с использованием t-критерия Стьюдента, для порядковых данных – с использованием теста Манна-Уитни. Сравнение средних значений более чем двух групп с нормальным распределением выполняли с использованием теста ANOVA, для порядковых данных – с использованием теста Краскела-Уоллиса. Категориальные данные в группах представлены долями категорий (%), при их сравнении использовался критерий  $\chi^2$  для таблиц различной размерности. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ СТЕНОЗОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДПОЛАГАЕМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С УЧЕТОМ ФАКТОРОВ РИСКА И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

В среднем у обследованных пациентов уровень ОХС составил  $5,69 \pm 1,28$  ммоль/л, уровень ХС-ЛНП –  $3,94 \pm 1,01$  ммоль/л, глюкозы –  $5,32 \pm 0,86$  ммоль/л. Различные варианты дислипидемий на момент включения были диагностированы у 269 (73,9%) пациентов, из них лишь 67 (24,9%) находились на терапии статинами, из них целевых уровней ХС-ЛНП достигли 23 (34,3%). Среди факторов риска и частоты сопутствующих заболеваний у мужчин и женщин отмечались достоверные различия по возрасту, проценту курящих и индексу массы тела (Табл. 6).

Табл. 6. Сравнительная характеристика ФР и наличия сопутствующих заболеваний у мужчин и женщин, включенных в исследование.

Параметр	Мужчины (n=232)	Женщины (n=132)	р
Возраст	$58,3 \pm 9,0$	$64,0 \pm 8,7$	$<0,01^*$
Отягощенный семейный анамнез	107 (46,1%)	59 (44,7%)	0,75*
СД	38 (16,3%)	25 (18,9%)	0,63**
АГ	190 (81,9%)	117 (88,6%)	0,12**
ХБП	31 (13,3%)	18 (13,6%)	0,93**
ТИА/ОНМК	28 (12,1%)	18 (13,6%)	0,79**
ОХС, ммоль/л	$5,6 \pm 1,2$	$5,9 \pm 1,3$	0,03*
ХС ЛНП, ммоль/л	$3,8 \pm 1,2$	$4,1 \pm 0,9$	0,013*
Курение	123 (53,0%)	31 (23,5%)	$<0,01^{**}$

Глюкоза, ммоль/л	5,3 ± 0,9	5,3 ± 0,8	0,97*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,3 ± 3,9	28,6 ± 3,3	<0,01*

\*ANOVA \*\*тест  $\chi^2$  для таблицы 2x2.

По результатам инвазивной КАГ пациенты с интактными КА или неровностями контуров (стенозы <20%) составили группу I, с стенозами КА 20-49% – группу II, стенозами  $\geq 50\%$  – группу III. Из числа 364 обследованных пациентов в группу I вошло 69 (18,9%), в группу II – 126 (34,6%), в группу III – 169 (46,4%) пациентов. Из 169 пациентов с наличием обструктивного поражения коронарного русла однососудистое поражение было выявлено у 112 пациентов (66,3%), двухсосудистое поражение – у 42 пациентов (24,9%), поражение более чем двух КА – у 15 пациентов (8,9%), в том числе поражение ствола ЛКА  $\geq 50\%$  было выявлено у 9 (5,3%) пациентов. Общее число локальных стенозов КА в группе III составило 250 (в среднем 1,48 на 1 пациента), в том числе 164 (65,6%) стеноза 50-70%, 86 (34,4%) стенозов 71-90% (максимальная тяжесть выявленного стеноза 90% отмечалась у 23 пациентов).

В группе III отмечались достоверно более высокие уровни ОХС, ХС ЛНП ( $p < 0,01$ ), более высокий ИМТ ( $p < 0,01$ ), чаще имелся отягощенный семейный анамнез по ССО ( $p = 0,062$ ), чаще выявлялись некоторые из ассоциированных заболеваний – АГ ( $p = 0,05$ ), ТИА/ОНМК ( $p = 0,046$ ), ХБП ( $p = 0,01$ ). Доли мужчин и женщин во всех трех группах не различались (Табл. 7).

Табл. 7. Сравнительная характеристика ФР и ассоциированных заболеваний у пациентов ИБС при наличии различной степени стенозирования КА по данным КАГ.

Параметры	Степень стенозирования коронарных артерий			p
	группа I (< 20%, n=69)	группа II (20%-49%, n=126)	группа III ( $\geq 50\%$ , n=169)	



Возраст	58,2 ± 11,0	60,1 ± 8,7	61,0 ± 7,9	0,041*
Мужской пол	43 (62,3%)	83 (65,9%)	106 (62,7%)	0,82**
Отягощенный семейный анамнез	26 (37,7%)	52 (41,3%)	88 (52,1%)	0,062*
СД	11 (15,9%)	23 (18,2%)	29 (17,1%)	0,92**
АГ	53 (76,8%)	104 (82,5%)	150 (88,7%)	0,050**
ХБП	2 (2,9%)	18 (14,3%)	29 (17,2%)	0,010**
ТИА/ОНМК	3 (4,3%)	21 (16,7%)	22 (13,0%)	0,046**
ОХС, ммоль/л	5,5 ± 1,5	5,6 ± 1,1	6,3 ± 1,2	<0,01*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,9 ± 1,2	3,8 ± 0,9	4,4 ± 0,8	<0,01*
Курение	28 (40,6%)	57 (45,2%)	69 (40,8%)	0,71**
Глюкоза, ммоль/л	5,3 ± 0,9	5,3 ± 0,8	5,5 ± 0,8	0,12*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,7 ± 3,9	27,6 ± 3,3	28,7 ± 2,6	<0,01*

\*ANOVA \*\*тест  $\chi^2$  для таблицы 3x2. ОХС – общий-холестерин; ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ТИА/ОНМК – транзиторная ишемическая атака и/или острое нарушение мозгового кровообращения; ХБП – хроническая болезнь почек.

Таким образом, у пациентов с предполагаемой ИБС интактные/малоизмененные КА были выявлены у 18,9%, стенозы КА 20-49% – у 34,6%, стенозы КА  $\geq 50\%$  – у 46,4%. Значимые стенозы КА чаще выявляли у пациентов с АГ ( $p=0,05$ ), отягощенным семейным анамнезом ( $p=0,06$ ) более высоким ИМТ ( $p<0,01$ ), а также более высокими уровнями ОХС/ХС ЛНП ( $p<0,01$ ).

## **ГЛАВА 4. АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА ЛЖ ПО ДАННЫМ ОЭКТ У ПАЦИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ СТЕНОЗОВ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ**

Нагрузочная проба на велоэргометре была выполнена у 342 (94,0%) пациентов. Средняя мощность нагрузки составила 100 [75-136] Вт. У остальных 22 (6%) пациентов имелись противопоказания к выполнению пробы с физической нагрузкой, а именно: выраженная АГ в покое, наличие протезов тазобедренного сустава, отказ пациента от выполнения пробы или отсутствие мотивации, повторный недиагностический результат пробы. Этим пациентам была выполнена фармакологическая проба с натрия-АТФ. У пациентов с наличием стенозов КА  $\geq 50\%$  была достоверно более высокая частота положительного результата нагрузочного теста при меньшей мощности нагрузки ( $p=0,003$ ). Отрицательный результат нагрузочной пробы был получен у 259 пациентов (71,1%), положительный – у 54 (14,8%), сомнительный – у 51 (14,0%). Следует отметить, что у женщин был достоверно более высоким процент сомнительных нагрузочных проб (21,2% против 10,0%,  $p=0,016$ ). Кроме того, из 6 пациентов, направленных на фармакологическую пробу в связи с предшествующим недиагностическим результатом пробы с физической нагрузкой, все 6 были женского пола. Результаты нагрузочной пробы у пациентов с различной степенью поражения КА приведены в Табл. 8.

Табл. 8. Сравнение результатов нагрузочной пробы у пациентов с различной тяжестью поражения КА.

Параметры	Степень стенозирования коронарных артерий			p
	группа I ( $< 20\%$ , n=69)	группа II ( $20\%-49\%$ , n=126)	группа III ( $\geq 50\%$ , n=169)	
<b>Результат нагрузочной пробы</b>				
Отрицательный	59 (85,5%)	95 (75,4%)	105 (62,1%)	0,003*
Положительный	4 (5,8%)	14 (11,1%)	36 (21,3%)	
Сомнительный	6 (8,7%)	17 (13,5%)	28 (16,6%)	
Мощность нагрузки, Вт***	125 [100-137]	100 [75-112]	94 [75-100]	$<0,01^{**}$

\* тест  $\chi^2$  для таблицы 3x3. \*\* тест Краскела-Уоллиса. \*\*\* мощность нагрузки оценивалась у 342 пациентов из 364.

При анализе результатов оценки перфузии миокарда ЛЖ по данным С-ОЭКТ нормальная перфузия миокарда после нагрузочной пробы в III группе (пациенты с наличием стенозов КА  $\geq 50\%$ ) была выявлена у 17,8% пациентов, что достоверно реже, чем в группах II и I. Аналогично, в III группе суммарная частота умеренных и выраженных нарушений перфузии (по значению параметра SSS) составила 58,0%, против 8% в группе II и 5,7% в группе I ( $p < 0,01$ ). Умеренная или выраженная преходящая ишемия миокарда (по значению параметра SDS) отмечалась у 109 пациентов (29,9% от общего числа), из них 98 пациентов из группы III (58,0% от числа пациентов в этой группе, Табл. 9). Выраженная преходящая ишемия миокарда (по значению параметра SDS) отмечалась у 57 пациентов (15,6% от общего числа), из них 55 пациентов из группы III (32,5% от числа пациентов в этой группе, Табл. 9).

Табл. 9. Частота выявления нарушений перфузии миокарда ЛЖ при нагрузке (SSS) и преходящей ишемии (SDS) по результатам С-ОЭКТ у пациентов при наличии различной степени стеноза КА по данным КАГ.

	Степень стенозирования коронарных артерий			p
	группа I (< 20%, n=69)	группа II (20%-49%, n=126)	группа III (≥50%, n=169)	
Нарушения перфузии миокарда после нагрузочной пробы				
Отсутствуют (SSS <4)	59 (85,5%)	104 (82,5%)	30 (17,8%)	<0,01*
Начальные (SSS 4-7)	6 (8,7%)	12 (9,5%)	41 (24,3%)	
Умеренные (SSS 8-12)	3 (4,3%)	6 (4,8%)	44 (26,0%)	
Выраженные (SSS >12)	1 (1,4%)	4 (3,2%)	54 (32,0%)	
Тяжесть преходящей ишемии				
Отсутствует (SDS <2)	59 (85,5%)	107 (84,9%)	31 (18,3%)	<0,01*
Начальная (SDS 2-4)	8 (11,6%)	10 (7,9%)	40 (23,7%)	
Умеренная (SDS 5-8)	2 (2,9%)	7 (5,6%)	43 (25,4%)	
Выраженная (SDS >8)	0 (0,0%)	2 (1,6%)	55 (32,5%)	

\* тест  $\chi^2$  для таблицы 3x4.

Частота выявления преходящей ишемии миокарда у пациентов поступательно возрастала по мере увеличения тяжести стенозов КА и их количества (Табл. 10, Рис. 4).

Табл. 10. Частота выявления умеренной ( $SDS > 4$ ) и выраженной ( $SDS > 8$ ) преходящей ишемии миокарда по данным перфузионной ОЭКТ при наличии стенозов КА различной тяжести и распространенности.

	группа I ( $< 20\%$ , $n=69$ )	группа II ( $20\%-49\%$ , $n=126$ )	группа III ( $\geq 50\%$ , $n=169$ )				Всего ( $n=364$ )
			Однососудистое поражение ( $n=112$ )		Двухсосудистое поражение ( $n=42$ )	Трехсосудистое поражение ( $n=15$ )	
			Стенозы 50-70% ( $n=74$ )	Стенозы 71-90% ( $n=38$ )			
SDS $> 4$	2 (2,9%)	9 (7,1%)	22 (29,7%)	24 (63,2%)	37 (88,1%)	15 (100,0%)	109 (29,9%)
SDS $> 8$	0 (0,0%)	2 (1,6%)	7 (9,5%)	13 (34,2%)	23 (54,8%)	12 (80,0%)	57 (15,7%)



Рис. 4. Частота выявления умеренной ( $SDS > 4$ ) и выраженной ( $SDS > 8$ ) преходящей ишемии миокарда по данным перфузионной ОЭКТ при наличии стенозов КА различной тяжести и распространенности (1-сосудистое, 2-сосудистое, 3-сосудистое поражения КА).

У пациентов групп I и II признаки ишемии миокарда не сопровождалось значимым атеросклерозом коронарных артерий и носили неочаговый (диффузный) характер, что трактовалось как нарушения микроциркуляции на фоне сопутствующих заболеваний. Тяжесть нарушений перфузии миокарда имела достоверные связи с наличием ассоциированных заболеваний. Так, у пациентов с умеренными и выраженными нарушениями перфузии миокарда ЛЖ на фоне нагрузочной пробы по результатам С-ОЭКТ чаще имелась артериальная гипертензия и сахарный диабет (Табл. 11).

Табл. 11. Выраженность снижения перфузии миокарда после нагрузочной пробы по результатам С-ОЭКТ (SSS) у пациентов с различными ассоциированными заболеваниями.

Параметры	Показатель SSS				p
	< 4 (n=197)	4-7 (n=58)	8-12 (n=52)	>12 (n=57)	
Мужской пол	128 (65,0%)	36 (62,1%)	32 (61,5%)	36 (63,2%)	0,96*
Отягощенный семейный анамнез	81 (41,1%)	25 (43,1%)	26 (50,0%)	34 (59,6%)	0,083*
АГ	158 (80,2%)	49 (84,5%)	46 (88,5%)	54 (94,7%)	0,048*
СД	22 (11,2%)	10 (17,2%)	13 (25,0%)	18 (31,6%)	0,002*
ТИА/ОНМК	22 (11,2%)	7 (12,1%)	8 (15,4%)	9 (15,8%)	0,74*
ХБП	25 (12,7%)	9 (15,5%)	7 (13,5%)	8 (14,0%)	0,95*

\*тест  $\chi^2$  для таблицы 4x2. ОХС – общий-холестерин; ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ТИА/ОНМК - транзиторная ишемическая атака и/или острое нарушение мозгового кровообращения; ХБП – хроническая болезнь почек.

По данным С-ОЭКТ миокарда у всех пациентов не было отмечено снижения сократимости миокарда ЛЖ (средняя ФВ ЛЖ  $60,9 \pm 3,7$  при норме

>50%). ФВ ЛЖ по данным С-ОЭКТ имела высокую корреляцию с значениями ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ ( $r=0,62$ ,  $p<0,001$ ) При регрессионном анализе не было получено статически значимых корреляций между уровнями ХС ЛНП, глюкозы и показателем SSS по данным С-ОЭКТ в общей выборке пациентов. Слабые корреляции были выявлены между уровнем ОХС/ХС ЛНП и степенью стеноза КА ( $r=0,25$  и  $0,18$ , соответственно,  $p<0,001$ ), между уровнем ОХС/ХС ЛНП и значением SSS/SDS ( $r=0,29/0,21$  и  $0,30/0,22$ , соответственно,  $p<0,001$ ), между SSS/SDS и тяжестью поражения КА ( $r=0,32$  и  $0,31$ , соответственно,  $p<0,001$ ).

Таким образом, при стенозах КА 50-70% значимая ишемия отмечается в 29,7% случаев. При увеличении тяжести стеноза одной КА, а также при двух- и многососудистом поражении частота значимой преходящей ишемии увеличивалась до 63,2%, 88,1% и 100,0%, соответственно. Нарушения перфузии миокарда после нагрузки возникали чаще на фоне сопутствующих заболеваний, прежде всего АГ ( $p<0,05$ ) и СД ( $p<0,01$ ), а также при отягощенном семейном анамнезе ИБС ( $p=0,08$ ).

## **ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ПРЕДТЕСТОВОЙ ВЕРОЯТНОСТИ ОБСТРУКТИВНОЙ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЯМ ЕОК 2013 И 2019 ГОДА.**

В группе исследуемых пациентов проведен ретроспективный анализ предтестовой вероятности обструктивной коронарной болезни сердца согласно рекомендациям ЕОК 2013 и 2019 года. На момент обследования типичная стенокардия напряжения была диагностирована у 108 (29,7%) пациентов, в том числе I ФК – у 34 пациентов (31,5%), II ФК – 61 (56,5%), III ФК – 13 (12,0%). Атипичная стенокардия диагностирована у 81 (22,3%) пациентов, неангинозная боль – у 74 (20,3%), одышка – у 86 (23,6%). Кроме того, 15 пациентов (4,1%, все мужчины) не предъявляли никаких жалоб. Эти 15 пациентов первоначально были направлены на обследование к кардиологу по другому поводу (некардиологическое вмешательство или расширенная диспансеризация с связи с профессиональной деятельностью), при этом у всех из них был выявлен хотя бы 1 ФР. Частота симптомов различалась у мужчин и женщин: у мужчин преобладала типичная и атипичная стенокардия, у женщин – одышка и неангинозная боль (Рис. 5).

Распределение пациентов по ячейкам претестовой вероятности ИБС согласно рекомендациям ЕОК 2013 и 2019 г. приведено в Табл. 12 и Табл. 13. Поскольку в шкале ПТВ ЕОК 2013 года отсутствует столбец “одышка”, пациенты с одышкой были объединены с столбцом “неангинозная боль”. Кроме того, в обеих шкалах отсутствует возможность оценки ПТВ у бессимптомных пациентов. Таким образом, 15 пациентов мужского пола без симптомов оказались за пределами этих шкал.



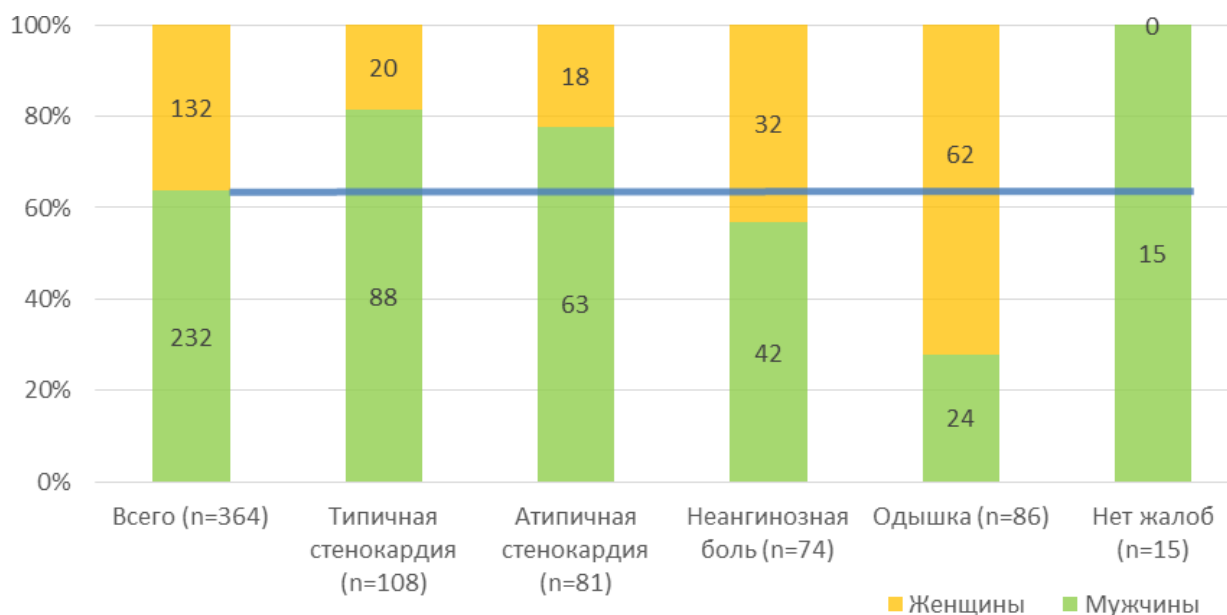


Рис. 5. Частота выявления симптомов ИБС среди мужчин и женщин в обследованной группе.

Табл. 12. Распределение пациентов исследуемой группы по шкале ПТВ CAD Consortium (CAD Basic, ЕОК 2013).

Возраст, лет	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Неангинозная боль + одышка	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
30-39	2	0	6	0	0	2
40-49	6	0	7	1	10	2
50-59	27	2	26	3	28	15
60-69	45	12	22	12	26	63
70-79	8	6	2	2	2	12
>80	0	0	0	0	0	0

Примечание: зеленым цветом отмечены зоны ПТВ<15%, желтым – 15-65%, оранжевым – 65-85%, красным – >85%.

Табл. 13. Распределение пациентов исследуемой группы по шкале ПТВ САД ЕОК 2019.

Возраст, лет	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Неангинозная боль		Одышка	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
30-39	2	0	6	0	0	2	0	0
40-49	6	0	7	1	5	2	5	0
50-59	27	2	26	3	17	9	11	6
60-69	45	12	22	12	18	16	8	47
>70	8	6	2	2	2	3	0	9

Примечание: зеленым цветом отмечены зоны ПТВ<15%, желтым – 15% и выше.

Согласно Табл. 12 и Табл. 13 было получено распределение пациентов, включенных в исследование по категориям ПТВ согласно рекомендациям ЕОК 2013 и 2019 г (Табл. 14).

Табл. 14. Распределение пациентов исследуемой группы по категориям ПТВ по шкалам ЕОК 2013 и 2019 г.

	Низкая ПТВ (<15%)	Промежуточная ПТВ		Высокая ПТВ (>85%)	Вне шкал ПТВ
		15-65%	66-85%		
ЕОК (2013)					
Всего	20 (5,5%)	235 (64,6%)	86 (23,6%)	8 (2,2%)	15 (4,1%)
Муж.		129 (55,6%)	80 (34,5%)	8 (3,4%)	15 (6,5%)
Жен.	20 (15,2%)	106 (80,3%)	6 (4,5%)		0 (0,0%)
ЕОК (2019)					
Всего	154 (42,3%)	195 (53,6%)			15 (4,1%)
Муж.	42 (18,1%)	175 (75,4%)			15 (6,5%)
Жен.	112 (84,8%)	20 (15,2%)			0 (0,0%)

Согласно рекомендациям ЕОК 2019, ПТВ ИБС, основанная на данных о возрасте, поле и характере симптомов, повышается при наличии у пациента следующих ФР: дислипидемия, СД, АГ, курение, отягощенный семейный анамнез. Хотя бы один из этих факторов присутствовал у 359 пациентов из 364 (98,6%), в том числе у 151 пациента из 154 с низкой ПТВ ИБС (98,0%). В рекомендациях не указывается, насколько именно повышается клиническая ПТВ ИБС при наличии ФР. Однако если подразумевается, что наличие ФР реклассифицирует пациентов в группу “промежуточной клинической вероятности”, то в этой группе оказывается 346 пациент из 349 (99,1%).

Таким образом, по шкале предтестовой вероятности (ПТВ) ИБС согласно рекомендациям ЕОК 2013 г. в категорию низкой ПТВ было отнесено 5,5% пациентов, все женского пола. 64,6% пациентов было отнесено к “промежуточно-низкой” ПТВ (15-65%), в том числе 80,3% женщин и 55,6% мужчин. 23,6% пациентов было отнесено к категории “промежуточно-высокой” ПТВ (66-85%), в том числе 34,5% мужчин и 4,5% женщин. 2,2% пациентов было отнесено к высокой ПТВ, все из них – мужчины. По шкале ПТВ ИБС согласно рекомендациям ЕОК 2019 г. 42,3% пациентов отнесено к низкой ПТВ, из них 84,8% – женщины. 53,6% пациентов отнесены к промежуточной ПТВ, из них 75,4% мужчин. 15 мужчин (4,1% пациентов) с безболевым ишемией оказались за пределами шкал ПТВ.

## ГЛАВА 6. СОПОСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ ПЕРФУЗИОННОЙ ОЭКТ МИОКАРДА И ИНВАЗИВНОЙ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ С ПРЕДТЕСТОВОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ ИБС

При сопоставлении данных инвазивной КАГ и расчетной ПТВ ИБС согласно рекомендациям ЕОК 2013 года, у пациентов с низкой ПТВ (<15%) по данным КАГ значимые стенозы КА ( $\geq 50\%$ ) не выявлялись. Среди пациентов с промежуточной ПТВ частота выявления значимых стенозов КА составила 42,6% при ПТВ 15-65% и 53,5% при ПТВ 66-85%. У всех пациентов с высокой ПТВ ИБС (>85%) были выявлены значимые стенозы КА.

При сопоставлении данных инвазивной КАГ и расчетной ПТВ ИБС согласно рекомендациям ЕОК 2019 года, у пациентов с низкой ПТВ (<15%) по данным КАГ значимые стенозы КА были выявлены в 43,5% случаев. Среди пациентов с промежуточной ПТВ (15-65%) частота выявления значимых стенозов КА составила 44,6%. Кроме того, значимые стенозы КА были выявлены у всех 15 бессимптомных пациентов мужского пола, выходящих за рамки шкал ПТВ (Табл. 15).

Табл. 15. Частота выявления стенозов КА  $\geq 50\%$

	Низкая ПТВ (<15%)	Промежуточная ПТВ		Высокая ПТВ (>85%)	Вне шкал ПТВ
		15-65%	66-85%		
ЕОК (2013)					
Всего	0 (0,0%)	100 (42,6%)	46 (53,5%)	8 (100,0%)	15 (8,9%)
Муж.	/	41 (31,8%)	42 (52,5%)	8 (100,0%)	15 (14,2%)
Жен.	0 (0,0%)	59 (55,7%)	4 (66,7%)	/	0 (0,0%)
ЕОК (2019)					
Всего	67 (43,5%)	87 (44,6%)	/	/	15 (8,9%)

Муж.	17 (40,5%)	74 (42,3%)			15 (14,2%)
Жен.	50 (44,6%)	13 (65,0%)			0 (0,0%)

При расчете “клинической ПТВ” (с учетом предположения о том, что наличие ФР реклассифицирует ПТВ на 1 ступень вверх), в группе “низкой клинической ПТВ” оказалось всего лишь 3 пациента (1 мужчина, 2 женщин), у всех из них были выявлены интактные КА.

При сопоставлении данных перфузионной ОЭКТ миокарда и расчетной ПТВ ИБС согласно рекомендациям ЕОК 2013 года, у пациентов с низкой ПТВ (<15%) значимая преходящая ишемия миокарда ЛЖ ( $SDS > 4$ ) была выявлена у 25% (5 из 20 женщин). Среди пациентов с промежуточной ПТВ частота выявления значимой преходящей ишемии миокарда ЛЖ составила 17,9% при ПТВ 15-65% и 45,3% при ПТВ 66-85%. У всех пациентов с высокой ПТВ ИБС (>85%) была выявлена значимая преходящая ишемия миокарда ЛЖ.

При сопоставлении данных перфузионной ОЭКТ миокарда и расчетной ПТВ ИБС согласно рекомендациям ЕОК 2019 года, у пациентов с низкой ПТВ (<15%) значимая преходящая ишемия миокарда ЛЖ ( $SDS > 4$ ) была выявлена у 26,6%. Среди пациентов с промежуточной ПТВ (15-65%) частота выявления значимой преходящей ишемии миокарда ЛЖ составила 27,2%. Кроме того, значимая преходящая ишемия миокарда ЛЖ была выявлена у всех 15 бессимптомных пациентов мужского пола, выходящих за рамки шкал ПТВ (Табл. 16).

Табл. 16. Частота выявления значимой ишемии миокарда ( $SDS > 4$ )

	Низкая ПТВ (<15%)	Промежуточная ПТВ		Высокая ПТВ (>85%)	Вне шкал ПТВ
		15-65%	66-85%		
ЕОК (2013)					
Всего	5 (25,0%)	42 (17,9%)	39 (45,3%)	8 (100,0%)	15 (13,8%)

Муж.		10 (7,8%)	35 (43,8%)	8 (100,0%)	15 (22,1%)
Жен.	5 (25,0%)	32 (30,2%)	4 (66,7%)		0 (0,0%)
ЕОК (2019)					
Всего	41 (26,6%)	53 (27,2%)			15 (13,8%)
Муж.	9 (21,4%)	44 (25,1%)			15 (22,1%)
Жен.	32 (28,6%)	9 (45,0%)			0 (0,0%)

При расчете “клинической ПТВ” у всех 3 пациентов “низкой клинической ПТВ” была выявлена нормальная перфузия миокарда ЛЖ.

По итогам комплексного обследования, с учетом всех полученных клинических и инструментальных данных, в том числе перфузионной ОЭКТ миокарда и инвазивной КАГ, в исследуемой группе пациентов были определены показания к реваскуляризации миокарда.

Число пациентов с интактными или малоизмененными КА и без значимой преходящей ишемии миокарда составило 184 (50,5%, из них 67,4% мужчин). В зависимости от характера жалоб им были даны рекомендации по оптимизации образа жизни и/или назначение медикаментозной терапии (Рис. 6).

Число пациентов с интактными или малоизмененными КА и значимой преходящей ишемией миокарда составило 11 (3%). Из них 9 (81,8%) женщин, в том числе 5 низкой ПТВ согласно рекомендациям ЕОК 2013, 4 – промежуточной. У этих пациентов была диагностирована микрососудистая стенокардия, была назначена медикаментозная терапия.

Число пациентов с наличием значимых стенозов КА и отсутствием значимой преходящей ишемией миокарда составило 71 (19,5%, из них 56,3% мужчин). Этим пациентам преимущественно была назначена медикаментозная терапия для замедления прогрессирования атеросклероза. Тем не менее, 15 пациентам из этой группы (8 мужчин и 7 женщин) была выполнена реваскуляризация миокарда.

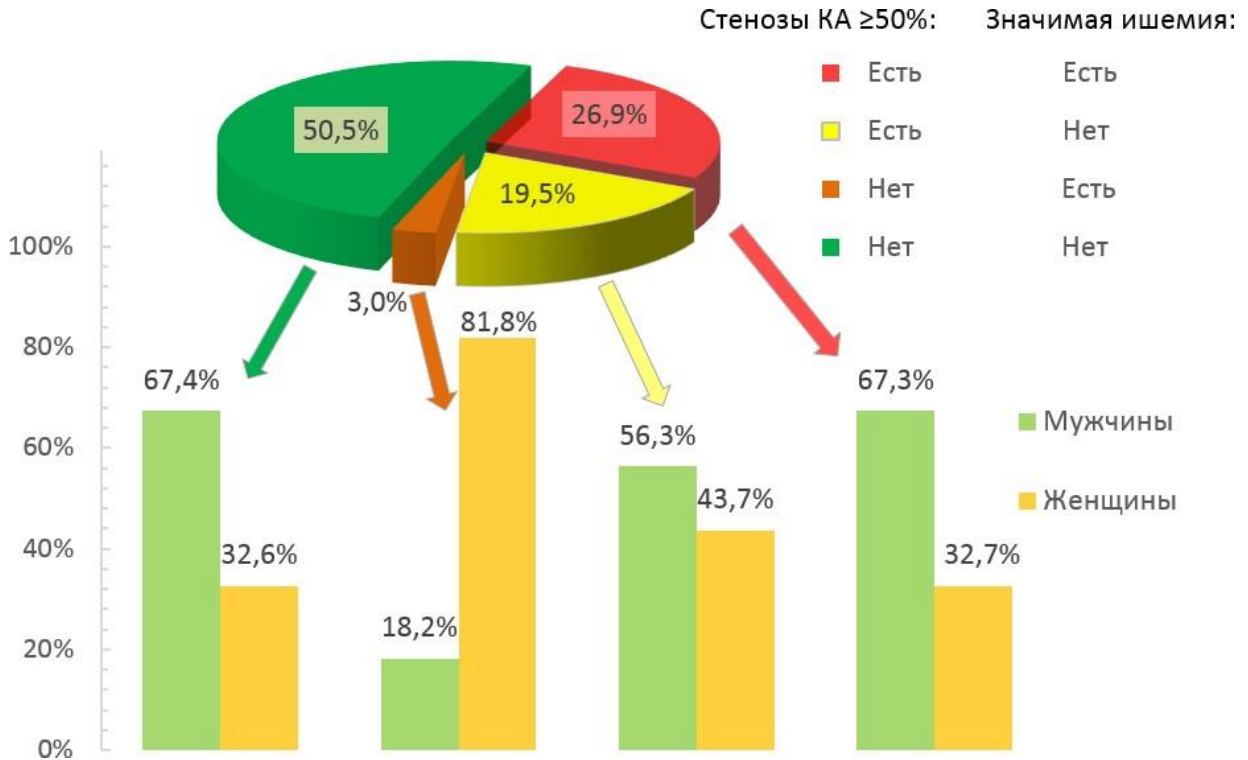


Рис. 6. Доли пациентов исследуемой группы, в том числе мужчин и женщин, с наличием и отсутствием стенозов КА  $\geq 50\%$  и/или значимой преходящей ишемии миокарда.

Число пациентов с наличием значимых стенозов КА и значимой преходящей ишемией миокарда (и таким образом имевших показания к реваскуляризации) составило 98 (26,9%, из них 67,3% мужчин, см. Рис. 6). Доли пациентов с показаниями к реваскуляризации при различной ПТВ (а также безболевого ишемии) согласно рекомендациям ЕОК 2013 и 2019 г. представлены на Рис. 7 и Рис. 8. С учетом “клинической вероятности ИБС” согласно рекомендациям ЕОК 2019 г. показания к реваскуляризации имелись у 98 из 361 пациента “средней клинической вероятности” (27,1%).

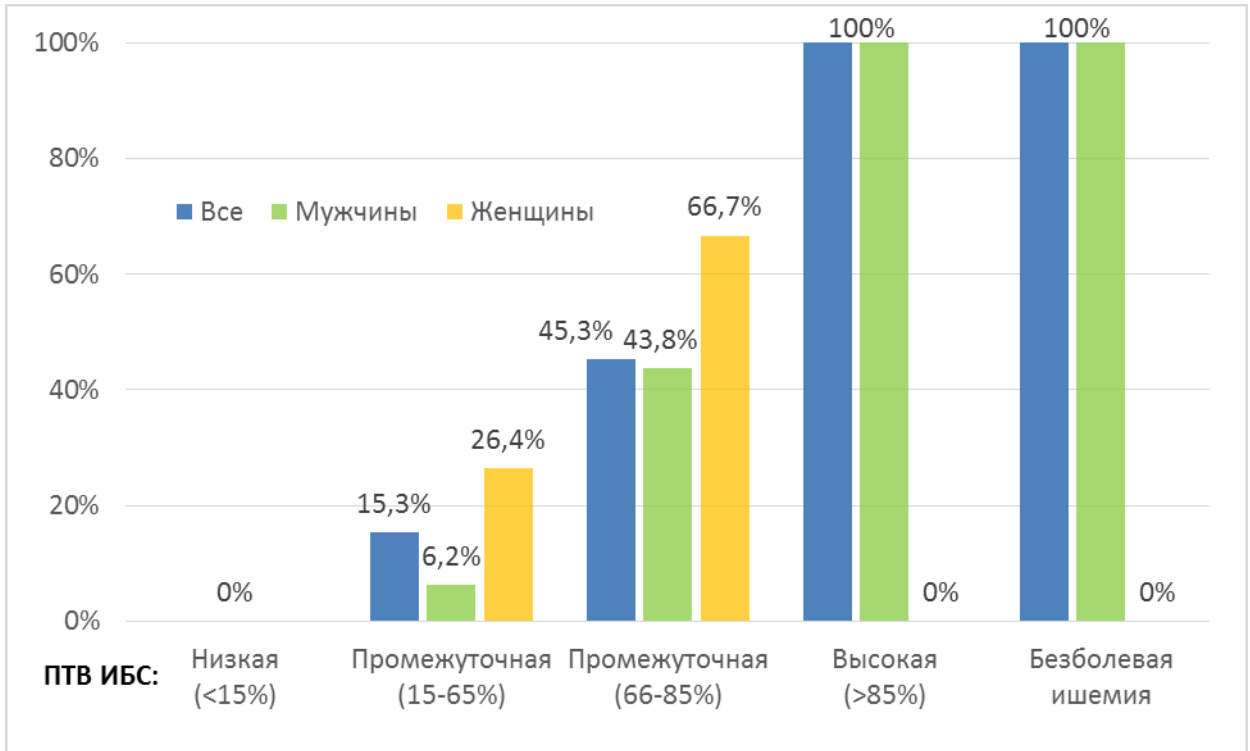


Рис. 7. Доли пациентов с показаниями к реваскуляризации при различной ПТВ (а также безболевой ишемии) согласно рекомендациям ЕОК 2013 г.

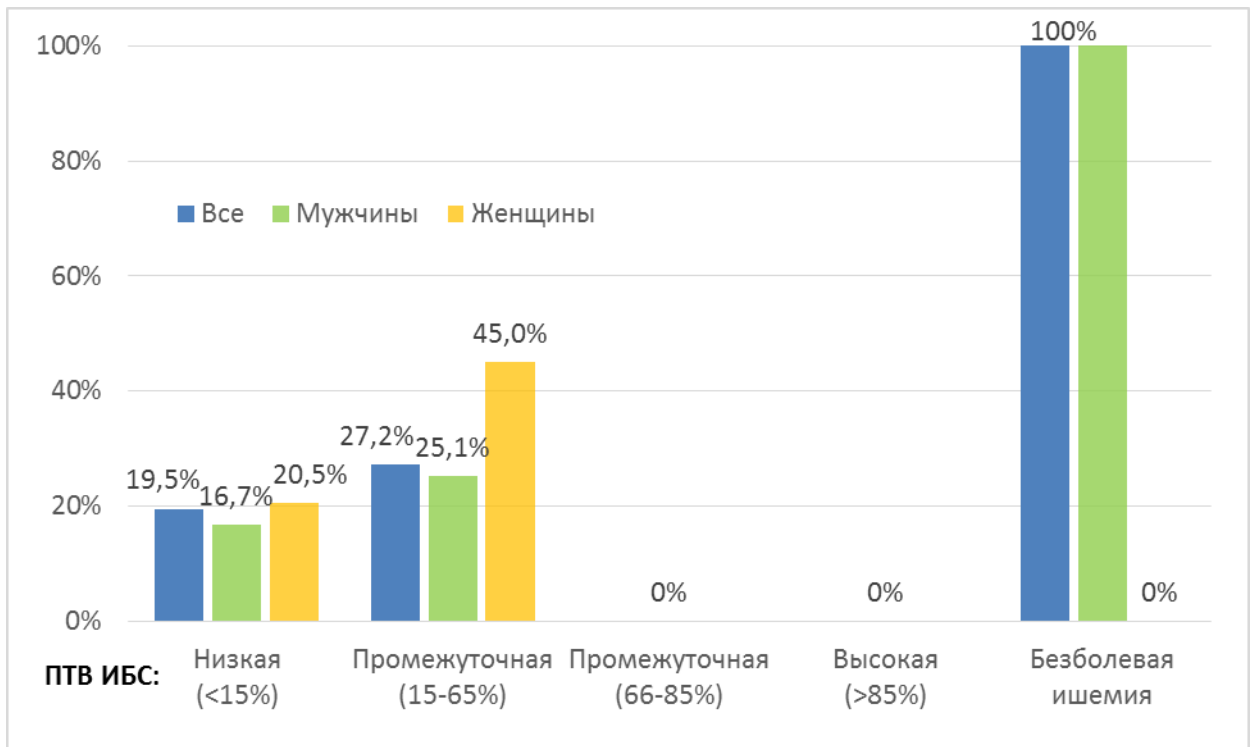


Рис. 8. Доли пациентов с показаниями к реваскуляризации при различной ПТВ (а также безболевой ишемии) согласно рекомендациям ЕОК 2019 г.



У 84 пациентов из 98 была выполнена реваскуляризация миокарда в плановом порядке, в том числе у 15 пациентов с диагностированной значимой безболевой ишемией миокарда. У остальных 14 пациентов, в связи с отсутствием стенокардии напряжения, первым этапом было принято решение о назначении медикаментозной терапии.

## ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 7.1 Предпосылки к исследованию

В большинстве случаев причиной развития ИБС считается стабильный атеросклеротический процесс, анатомически суживающий коронарные артерии. Другими частыми причинами являются функциональный стеноз эпикардальных артерий (спазм, преходящая агрегация тромбоцитов, внутрисосудистый тромбоз) и микрососудистая дисфункция. Эти ситуации (“сценарии”) наряду с другими наиболее частыми клиническими ситуациями объединены в рекомендациях ЕОК (2019) под общим термином “хронические коронарные синдромы” [83].

Первый из этих сценариев осуществляется в рамках первичного звена здравоохранения. Он предполагает обращение пациента с различными вариантами болевого синдрома в грудной клетке к врачу общей практики, который при необходимости направляет пациента к врачу-кардиологу. На этом этапе у пациента после сбора анамнеза и оценки факторов риска и коморбидности может быть заподозрена ИБС. Непосредственно после этого европейскими, американскими, так и Российскими рекомендациями предписывается оценивать предтестовую вероятность (ПТВ) ИБС, от которой зависит выбор дальнейшего диагностического алгоритма. Параллельно с этим возможно проведение базовых исследований: ЭКГ в покое, анализа крови, по возможности – рентгенографии и ЭхоКГ в покое. Тем не менее, в новом издании отечественных Клинических рекомендаций по стабильной ишемической болезни сердца (РКО/НОА/НОАТ/АССХ, 2020) оценка предтестовой вероятности (ПТВ) рекомендована всем пациентам с подозрением на ИБС при первичном обращении к врачу (класс и уровень доказанности I B) [2]. Эта позиция согласуется с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2019) [83], основанными на

метаанализе [80] результатов исследований PROMISE [54] и CONFIRM [40]. Причиной утверждения этой позиции является убедительная доказательная база постулата о том, что неинвазивная визуализация у пациентов с промежуточной ПТВ ИБС является наиболее экономически целесообразным подходом [52, 95]. Таким образом, оценка предтестовой вероятности позиционируется как важный этап обследования пациентов с предполагаемой ИБС, поскольку направлена в первую очередь на безопасность пациента (инвазивная КАГ не является полностью безопасным методом), во вторую – на снижение финансовых потерь системы здравоохранения от выполнения нецелесообразных исследований. В последнее время предпринимаются попытки машинного обучения при определении ПТВ ИБС у симптомных пациентов [71].

Наиболее простым (но не единственным) подходом, указанным еще в рекомендациях ЕОК (2013) и получившим с тех пор наибольшее распространение, стал расчет ПТВ исходя из возраста, пола и характера симптомов пациента [95]. При значениях ПТВ <15% и >85% ЕОК проведение функциональных тестов с визуализацией не рекомендовало, поскольку в первом случае обструктивная коронарная болезнь считалась исключенной, во втором – предварительно подтвержденной, что требует непосредственного направления пациента на КАГ. Отсечки в 15% и 85% обусловлены тем, что чувствительность и специфичность основных функциональных тестов с визуализацией (стресс-ЭхоКГ, ОЭКТ, ПЭТ, МРТ) считается ориентировочно равной 85%. Это означает, что в среднем 15% исследований дадут ложный результат, поэтому при ПТВ <15% и >85% выполнение исследования статистически даст больше ошибочных результатов, чем его невыполнение. Дополнительной отсечкой стало значение ПТВ 65%, выше которой становится нецелесообразным проведение стресс-ЭКГ без визуализации миокарда, поскольку этот метод имеет низкую чувствительность (около 50%). Также при ПТВ >65% ЕОК рекомендовало выполнение функциональных тестов с

визуализацией не столько с целью диагностики, сколько с целью оценки прогноза. Этот подход с некоторыми комментариями отражен и в текущих Российских рекомендациях по диагностике и лечению ИБС (2016), утвержденных Минздравом РФ [3]. Таким образом, согласно этим рекомендациям, выполнение КАГ в качестве первого исследования было обосновано только у мужчин старше 70 лет с типичной стенокардией, поскольку только в этой категории пациентов ПТВ ИБС была более 85% [95].

Далее, в рекомендациях ЕОК (2019), на основании ряда крупных исследований, опубликованных после 2013 года (в первую очередь PROMISE и SCOT-HEART [23, 54]), значения ПТВ были пересмотрены в сторону значительного уменьшения для большинства категорий пациентов. Максимально возможное значение ПТВ оказалось равным 52% (для сравнения, в 2013 году – 89-93%), а 25 из 40 категорий пациентов (в общей сложности 57%) было реклассифицировано в сторону низкой (<15%) ПТВ наличия обструктивного поражения КА. С одной стороны, эти изменения не встретили полного понимания в мировом кардиологическом сообществе, особенно с учетом того, что ИБС остается одной из наиболее частых причин смерти. С другой стороны, новые рекомендации фактически стали предписанием о нецелесообразности выполнения КАГ в качестве первого исследования у всех пациентов с предполагаемой стабильной ИБС. При этом рекомендуется первичное выполнение неинвазивного функционального теста у всех пациентов с ПТВ  $\geq 15\%$  (класс I уровень B), а при ПТВ 5-15% его выполнение может быть обосновано при необходимости получения объективной информации при неявной клинической картине [23, 108].

Однако несмотря на высокий доказательный уровень этих рекомендаций, они практически не внедрены в отечественную клиническую практику. В большинстве случаев ПТВ у пациентов с предполагаемой ИБС в России не оценивается и не фигурирует в медицинской документации, а пациенты нередко направляются на инвазивную КАГ независимо от

претестовой вероятности у них наличия обструктивного поражения КА. В ряде случаев стресс-визуализация миокарда у пациентов выполняется при отсутствии строгих показаний, но еще чаще имеет место обратная ситуация – отказ от выполнения функционального исследования у пациента, у которого недостаточно клинических обоснований для выполнения КАГ. С одной стороны, такой подход представляется очевидно неэффективным, как с клинической, так и с экономической и этической точек зрения. С другой стороны, этот подход является в России частью установившейся клинической практики. Он во многом вынужден и обусловлен в том числе недостаточным обеспечением населения функциональными исследованиями, что в наибольшей мере касается высокотехнологичных процедур (стресс-ОЭКТ, стресс-МРТ, КТ-ангиографии, инвазивных исследований ФРК). Кроме того, в рекомендациях ЕОК подчеркивается, что оценка и перерасчет ПТВ осуществлялись преимущественно в популяциях стран с низким риском ССО, к которым Россия, очевидно, не относится [1].

В связи с этим наше исследование было посвящено изучению применимости диагностической части рекомендаций ЕОК 2013 (на основании которых были созданы Российские рекомендации 2016 года) или 2019 года (которые стали основой для пересмотра Российских рекомендаций 2020 года) к реальной клинической практике диагностики и лечения ИБС в России. В качестве визуализирующего функционального метода использована перфузионная сцинтиграфия миокарда в режиме эмиссионной томографии (ОЭКТ), поскольку, во-первых, это зарекомендовавший себя метод отбора пациентов на проведение КАГ и инвазивных вмешательств [68], во-вторых, это метод прямой визуализации ишемии миокарда на уровне кардиомиоцитов. Мы также учитывали имеющиеся терминологические расхождения: в отечественных [2] и американских [52] рекомендациях речь идет об ишемической болезни сердца (ИБС, англ.: ИHD), в то время как в Европейских

рекомендациях [83, 95] понятие ПТВ относится не к ИБС, а к обструктивной болезни коронарных артерий (коронарной болезни сердца, КБС, англ.: CAD).

## **7.2 Вопросы целесообразности использования европейских шкал ПТВ ИБС, в том числе в Российской популяции.**

Результаты крупного международного исследование PROMISE подняли вопрос о пересмотре шкалы ПТВ ИБС, опубликованной в рекомендациях ЕОК 2013 года, значения в которой были сочтены завышенными. В частности, в таблице значений ПТВ у мужчин не было чисел менее 15%. Фактически это означало, что любой мужчина старше 30 лет, впервые пришедший на прием к врачу общей практики или кардиологу с любым болевым симптомом в области грудной клетки, автоматически помещался в категорию промежуточного риска ИБС, что требовало проведения у него исследования с нагрузочной пробой. С другой стороны, у женщин не было табличных значений выше 85%, что исключало у всех женщин целесообразность первичного проведения инвазивной КАГ [18].

Однако пришедший на смену этим рекомендациям документ ЕОК по хроническим коронарным синдромам (2019) также не вполне прояснил позицию по использованию ПТВ обструктивной КБС. Интерпретация в данных рекомендациях шкалы CAD Clinical (см. табл. 1) вызывает вопросы, связанные с тем, что в ней более 50% пациентов, имевших промежуточную ПТВ по шкале CAD Basic, реклассифицируются в группу низкой ПТВ [54]. Проблема в том, что если применять к этой шкале привычный тезис о том, что промежуточный риск КБС включает диапазон 15-85%, а высокий – >85%, то получается, что неинвазивные визуализирующие исследования с 2019 г. показаны лишь у 15 категорий пациентов из 40 (в рекомендациях ЕОК 2013 это отношение составляло 29 из 36), а высокого риска (и, следовательно,

прямого направления на КАГ) в принципе не существует, поскольку максимальное значение в этой таблице равно 52%. При этом авторы рекомендаций прямо указывают на то, что выполнение неинвазивных исследований у пациентов с ПТВ <15% по-прежнему нецелесообразно, поскольку у таких пациентов риск ССО составляет <1% в год и их дообследование экономически не выгодно [54, 108]. Такие рекомендации фактически оставляют не у дел все методы медицинской визуализации. Однако при этом авторы рекомендаций добавляют следующую ремарку. Ссылаясь на исследование Adamson et al., в котором у пациентов с рассчитанной ранее ПТВ <15% по данным неинвазивных исследований истинная частота выявления обструктивной КБС составила <5% [23], делается вывод, что и у некоторых пациентов с ПТВ 5-15% выполнение неинвазивных исследований можно считать целесообразным, особенно при стертой клинической картине.

Важно подчеркнуть, что при этом в рекомендациях ЕОК 2019 г. также приводятся дополнительные факторы, “повышающие” или “понижающие” базовое значение ПТВ. К повышающим факторам относится наличие ФР ССЗ, изменений ЭКГ в покое, снижение ФВ, а также патологические результаты стресс-ЭКГ и наличие кальциноза КА по данным КТ, к понижающим – нормальные данные стресс-ЭКГ и КИ=0. Это вызывает следующие вопросы:

1. Неизвестно, сколько и каких именно факторов из данного перечня необходимо выявить у пациента для изменения ПТВ.
2. Не указывается, насколько именно повышается или понижается ПТВ при наличии указанных факторов. Если наличие факторов изменяет ПТВ на несколько процентов, при этом оставляя пациента в той же категории ПТВ, то такая модификация ПТВ не имеет клинического смысла, поскольку не влияет на тактику ведения пациента. Если же наличие факторов реклассифицирует пациента в другую группу ПТВ, то вновь возникает вопрос №1, который в таком случае становится принципиальным для тактики ведения пациента.

3. Среди “повышающих” и “понижающих” факторов оказались результаты диагностических исследований (ЭКГ в покое, стресс-ЭКГ, ЭхоКГ, оценка КИ по данным КТ). Таким образом, в предтестовой шкале предлагается опираться на данные инструментальных тестов, что противоречит ее названию и смыслу.

С этими вопросами нам пришлось непосредственно столкнуться при анализе собственных результатов. Мы опирались на следующую выдержку из рекомендаций 2019 года: “несмотря на то, что оптимальные способы использования факторов, предложенных для улучшения качества оценки ПТВ, не определены, их следует рассматривать в дополнение к ПТВ в зависимости от пола, возраста и характера симптомов для определения общей клинической вероятности обструктивной КБС. Это особенно важно для уточнения вероятности ИБС у пациентов с ПТВ 5-15% в зависимости от возраста, пола и характера симптомов.” В связи с этим для анализа результатов нами были приняты следующие допущения:

1. Для изменения ПТВ достаточно одного фактора
2. При наличии фактора ПТВ реклассифицируется. А именно, пациент с низкой ПТВ согласно шкале ЕОК 2019 года при наличии фактора реклассифицируется в категорию промежуточного риска.
3. Данные инструментальных методов не берутся в расчет, т.к. это противоречит самой идее предтестовой оценки ИБС, которая должна осуществляться непосредственно во время первичного приема врачом общей практики или кардиологом.

Учитывая возникновение таких вопросов и допущений, создается впечатление, что в рекомендациях ЕОК (2019) парадигма определения ПТВ не только не получила должной опоры, но и наоборот – она размылась, уступая решение о направлении пациента на дополнительные исследования в пользу таких факторов, как пожелания пациента, доступность самих исследований и субъективное мнение врача общей практики или кардиолога на этапе



первичного приема. Более того, авторы обновлений рекомендаций NICE (2016) пошли еще дальше, предложив отказаться от Байесовского подхода оценки предстестовой вероятности обструктивной КБС, оценки необходимости какого-либо визуализирующего метода исследования и выбора наилучшего метода если таковой необходим [48]. Справедливым будет отметить, что этот подход подвергся критике в работе Roehle R. et al. (2018) [109].

Тем не менее, в конечном итоге, несмотря на все усилия в создании надежной и универсальной шкалы ПТВ обструктивной КБС, в настоящее время эта парадигма, теоретически имея мощную доказательную базу, на практике остается столь же неустойчивой, что и 10-20 лет назад. Так, в рекомендациях основных мировых кардиологических сообществ по-прежнему не только используются разные шкалы ПТВ, но и различаются пограничные значения для низкого, промежуточного и высокого риска, согласно которым предлагаются и различные алгоритмы дальнейшего диагностического обследования (Табл. 17).

Табл. 17. Сопоставление пограничных значений ПТВ и диагностических стратегий в различных кардиологических рекомендациях.

	Рекомендации	ЕОК 2019	ЕОК 2013	АСС/АНА 2012	NICE 2010
	Шкала ПТВ	CAD Clinical	CAD Basic	D-F, Duke	Duke
	Критерий	<15%	<15%	<20%	<10%
Низкая ПТВ	Рекомендации	<5% - КБС исключена, 5-15% - стресс-тесты целесообразны при стертой клинической картине	КБС исключена, следует искать другие причины симптомов		
	Критерий	>15%	15-85%	20-70%	10-90%

Промежуточная ПТВ	<b>Рекомендации</b>	Стресс-тесты с визуализацией	15-65% – стресс-ЭКГ, 66-85% – стресс-тесты с визуализацией	Стресс-ЭКГ, при необходимости стресс-тесты с визуализацией	10-30% – КТА+КИ, 30-60% – стресс-тесты с визуализацией, 60-90% – инвазивная КАГ
Высокая ПТВ	<b>Критерий</b>	Формально нет, т.к. максимально возможное значение шкалы – 52%.	>85%	>70%	>90%
	<b>Рекомендации</b>		Инвазивная КАГ		Диагностические исследования не требуются, установлена КБС

Таким образом, главным практическим вопросом в нашем исследовании явилась оценка целесообразности и универсальности двух наиболее востребованных на сегодняшний день шкал оценки ПТВ у пациентов Российской популяции с предполагаемой ИБС.

### 7.3 Клиническая оценка у пациентов с различной ПТВ ИБС

Нами обследовано 364 пациента, впервые обратившихся к врачу общей практики или кардиологу и у которых было заподозрено наличие ИБС. Лишь у 29,7% из них отмечалась типичная стенокардия напряжения, при этом у 31,5% из этих пациентов она возникала на максимуме нагрузки (ФК I). Как правило, это были мужчины, впоследствии выполнившие нагрузку на велоэргометре мощностью не менее 150 Вт с появлением характерных симптомов независимо от изменений на ЭКГ. При этом мы отмечаем, что у 13 пациентов была диагностирована стенокардия напряжения III ФК, однако при

этом к кардиологу они ранее не обращались. Также важно отметить, что при среднем возрасте 60,4 года у 98,6% пациентов имелся хотя бы 1 ФР (наиболее часто встречались нарушения липидного обмена и АГ), у 61,8% имелось 2 ФР (как правило, сочетание гиперлипидемии и АГ), при этом у 30,8% имелось 3 или более ФР. Лишь четверть пациентов с диагностированной гиперлипидемией на момент обследования принимали гиполипидемическую терапию (преимущественно статины). Доля мужчин в исследовании составила 63,7%, при этом они были достоверно моложе (средний возраст 58,3 лет против 64 лет у женщин). У женщин отмечались достоверно более высокие уровни ОХС и ХС ЛНП, более высокий индекс массы тела (ИМТ).

В нашем исследовании оценка ПТВ ИБС осуществлялась ретроспективно, согласно истории болезни, с уже известными данными о состоянии КА, перфузии миокарда и решением о реваскуляризации. Однако из соображений последовательности анализ оценки ПТВ ИБС будет проведен в данной главе, поскольку на практике оценка ПТВ должна проводиться непосредственно после клинического осмотра и получения данных об анамнезе и наличии у пациента факторов риска.

При анализе клинического статуса пациентов отметим, что типичная стенокардия была более свойственна мужчинам, в то время как женщины чаще жаловались на одышку и боль/дискомфорт за грудиной, которая интерпретировалась как неангинозная. Вероятная причина этого в том, что у женщин был достоверно выше показатель ИМТ, в том числе на фоне общей детренированности. Поэтому они реже достигали уровня нагрузки, достаточного для возникновения типичной стенокардии, в том числе при последующей велоэргометрии. В частности, у женщин был достоверно выше процент сомнительных и недиагностических результатов нагрузочной пробы.

Согласно полу, возрасту и характеру симптомов пациенты были распределены в ячейки таблицы предтестовой вероятности (ПТВ) ИБС. При этом отметим следующие особенности используемых шкал ПТВ ИБС:

1. В шкале ПТВ ЕОК 2013 года не учитываются пациенты, не имеющие ни одного из трех классических признаков стенокардии напряжения, но предъявляющие жалобы на одышку. В отечественной кардиологической практике одышка часто расценивается как “эквивалент стенокардии”, и поэтому пациентов с одышкой было необходимо встроить в шкалу ПТВ. В нашем исследовании это было сделано путем объединения пациентов с одышкой с пациентами с неангинозной болью (имевших 1 или ни одного из классических признаков стенокардии)
2. Среди включенных в исследование пациенты отсутствовали лица старше 80 лет, поэтому соответствующая строка таблицы значений ПТВ ЕОК 2013 не была заполнена.
3. Согласно шкале ПТВ ЕОК 2013, у любого мужчины старше 30 лет, впервые обратившегося к врачу общей практики или кардиологу с любым вариантом болевого синдрома в грудной клетке, не может быть низкой ПТВ ИБС (только промежуточная или высокая), что автоматически диктует необходимость выполнения у них дальнейших диагностических исследований. Одновременно с этим в данной шкале не может быть высокого риска у женщин.
4. Аналогично, в шкале ПТВ ЕОК 2019 г. у пациентов обоих полов не может быть ни высокой (>85%), ни “промежуточно-высокой” (66-85%) ПТВ ИБС, поскольку максимальное значение в данной таблице составляет 52%. Вместо этого в данной шкале низкая ПТВ (<15%) подразделяется условно на очень низкую (<5%) и низкую (5-14%). Однако в плане тактики ведения грань между ними стерта – в обоих случаях, согласно рекомендациям ЕОК 2019, “можно безопасно отложить проведение исследований, что сокращает количество ненужных процедур и затраты” [83].
5. Наиболее важный аспект – шкалы ПТВ не учитывают пациентов с безболевым ишемией, в том числе имеющих факторы риска, направленных в том числе на некардиохирургические вмешательства [10, 20]. Благодаря тому,

что анализ ПТВ в нашем исследовании был ретроспективным, в работу были включены 15 бессимптомных пациентов, у которых впоследствии была выявлена значимая ишемия миокарда (“безболевая ишемия”) и значимое поражение коронарного русла, потребовавшее реваскуляризации. В наших публикациях с предварительными результатами исследования эти пациенты были первоначально отнесены к низкой ПТВ [7, 11], однако в процессе более глубокого анализа стало очевидным, что эти пациенты в принципе находятся за границами шкал ПТВ.

Последний пункт является следствием серьезного ограничения нашего исследования, которое, тем не менее, было необходимым с точки зрения дизайна. Это ограничение заключается в том, что в исследование были включены только пациенты с результатами инвазивной КАГ, так как это является обязательным условием верификации (подтверждения или исключения) обструктивной КБС. По иронии, именно благодаря тому, что на момент набора пациентов (2014-2018 гг.) значительная часть КАГ в России (как и во всем мире [66]) выполнялась не по показаниям, нам удалось включить достаточное число пациентов с интактными/малоизмененными КА.

Тем не менее, множество пациентов, впервые обратившихся к кардиологу с болевым синдромом, обоснованно не направлялись на инвазивную КАГ, и эта часть пациентов в нашем исследовании не могла быть представлена ввиду отсутствия верификации. При этом многие из этих пациентов, как правило, не направляются и на функциональные тесты. По-видимому, именно таким образом “пропускается” большинство пациентов с безболевым ишемией, у которых первым проявлением ИБС впоследствии может стать ОИМ, что приведет к резкому снижению качества жизни [21]. Другими словами, “случайно” выявленные нами 15 пациентов с безболевым ишемией, потребовавшей реваскуляризации с вероятным улучшением их прогноза в плане ССО, являются лишь малой долей среди тех пациентов, у

которых ишемия миокарда не была своевременно выявлена, поскольку они, в частности, не вписываются в пределы шкал ПТВ.

В качестве примера пациента с безболевым ишемией и тяжелым поражением коронарного русла приводим данные пациента Ш. 67 лет, с основным диагнозом – злокачественное образование левой щеки. К кардиологу никогда не обращался, жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы не предъявлял. У пациента отмечалась незначительная одышка при физической нагрузке, которая не ограничивала его повседневную активность (с поправкой на возраст), и по этой причине не расценивалась как эквивалент стенокардии. Перед планируемым оперативным вмешательством по поводу основного заболевания, пациент был консультирован кардиологом. По результатам клинического обследования и оценки факторов риска кардиолог направил пациента на перфузионную сцинтиграфию (ОЭКТ) миокарда в покое и после нагрузочной пробы на предмет исключения скрытой ишемии миокарда. Непосредственной целью исследования была не диагностика ИБС, а оценка потенциального риска неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы во время операции. Результат нагрузочной пробы представлен на Рис. 9, данные перфузионной ОЭКТ миокарда – на Рис. 10.



Рис. 9. Результат пробы с физической нагрузкой у пациента Ш. А. Исходная ЭКГ, ЧСС=60/мин, регистрируется депрессия сегмента ST в отведениях I, II, aVF, V4-V6 максимально до 1,1 мм. Б. На максимуме нагрузки (75W) и в период восстановления – горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях I, II, aVF, V4-V6 максимально до 2,3 мм. Характерных жалоб пациент не предъявлял. Проба интерпретирована как сомнительная.

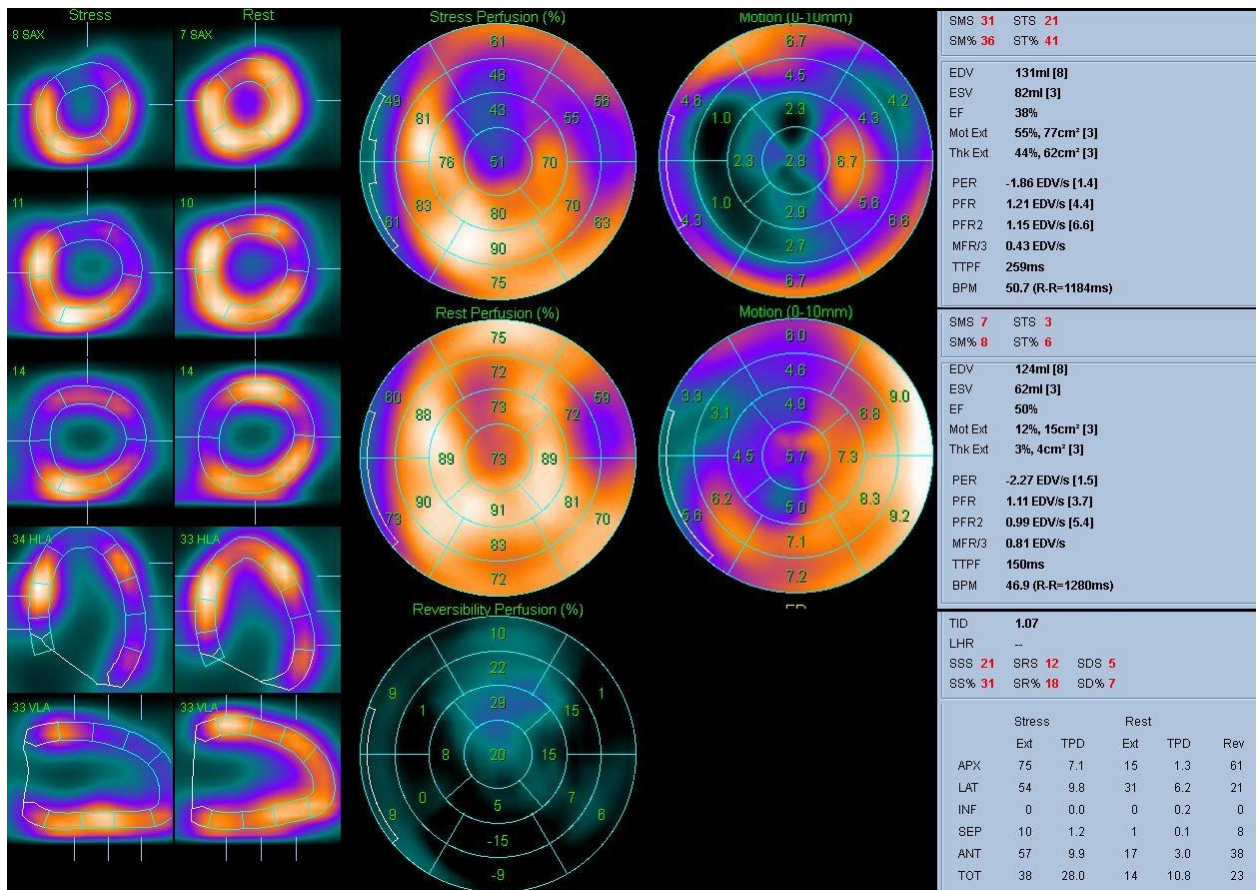


Рис. 10. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у пациента Ш.: в покое – мелкоочаговый нетрансмуральный ПИКС боковой локализации площадью 5% от площади ЛЖ, гипокинез передней стенки ЛЖ, КДО 124 мл, ФВ=50% (нижняя граница нормы). При сопоставлении данных ОЭКТ в покое и после нагрузочной пробы – выраженная переходящая ишемия миокарда передне-верхушечной локализации, а также боковой локализации (вокруг зоны ПИКС), общей площадью 23% от площади ЛЖ, падение ФВ до 38%.

Несмотря на отсутствие явных жалоб и сомнительный результат нагрузочной пробы, результаты ОЭКТ указывают на высокую вероятность наличия перфузионно-значимого поражения коронарных артерий, а именно, судя по локализации переходящей ишемии – ствола левой коронарной артерии. Пациент был направлен на коронароангиографию, которая выявила многососудистое поражение КА (Рис. 11).



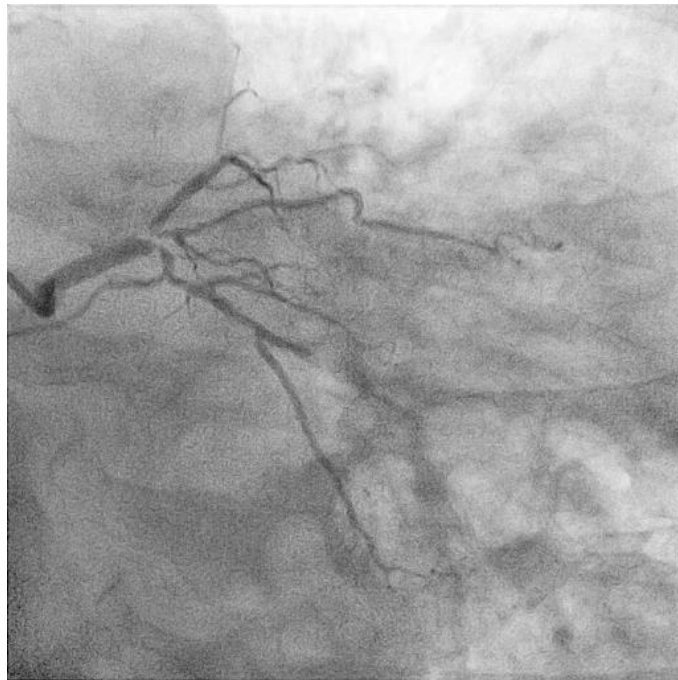


Рис. 11. Данные КАГ у пациента Ш.: выявлен субтотальный стеноз ствола ЛКА в терминальном отделе, субтотальный стеноз устья передней нисходящей артерии (ПНА), далее окклюзирована, постокклюзионный отдел заполняется по внутри- и межсистемным коллатералям. Огибающая артерия (ОА): в устье стенозирована на 80%. Артерия тупого края (АТК) в средней трети стенозирована на 70%, интермедиарная артерия в устье субтотально стенозирована.

Выявление тяжелого многососудистом поражения коронарных артерий у пациента без документированного кардиологического анамнеза и активных жалоб стало неожиданностью. Планируемая операция по основному заболеванию отошла на второй план на фоне более срочной необходимости реваскуляризация миокарда по жизненным показаниям. При этом проведение ангиопластики со стентированием здесь является неоптимальным решением, как с точки зрения прогноза, так и с точки зрения риска осложнений во время вмешательства. Пациенту рекомендовано проведение операции коронарного шунтирования, от которой, однако, пациент категорически отказался. Но учитывая доказательства наличия выраженной преходящей ишемии по

данным ОЭКТ, отказ от какого-либо вмешательства сопряжен с ухудшением прогноза, в том числе с высоким риском развития фатального инфаркта миокарда. Таким образом, было принято вынужденное решение о проведении ангиопластики со стентированием в качестве паллиативной терапии. В ходе операции выполнена дилатация в месте окклюзии дистального сегмента ПНА, установлен стент в месте стеноза от устья ствола ЛКА с переходом в проксимальный сегмент ПНА, выполнена ангиопластика 1-ой ДА, ряд дилатаций на всем протяжении АТК, дилатация устья ИМА и ствола ЛКА баллонными катетерами. Далее выполнено kissing-баллонирование устья ПНА и ОА баллонными катетерами, установлен второй стент в ствол ЛКА с переходом на проксимальный сегмент ПНА. Операция прошла без осложнений. В послеоперационном периоде на фоне гипотензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапии состояние больного стабилизировалось: ангинозные приступы не рецидивировали, отмечает увеличение толерантности к физической нагрузке, стабилизировалось артериальное давление.

На 4-ый день послеоперационного периода выполнена повторная ОЭКТ миокарда с нагрузочной пробой (Рис. 12).

Через полтора года было выполнено контрольное исследование, не выявившее существенной отрицательной динамики (Рис. 13).

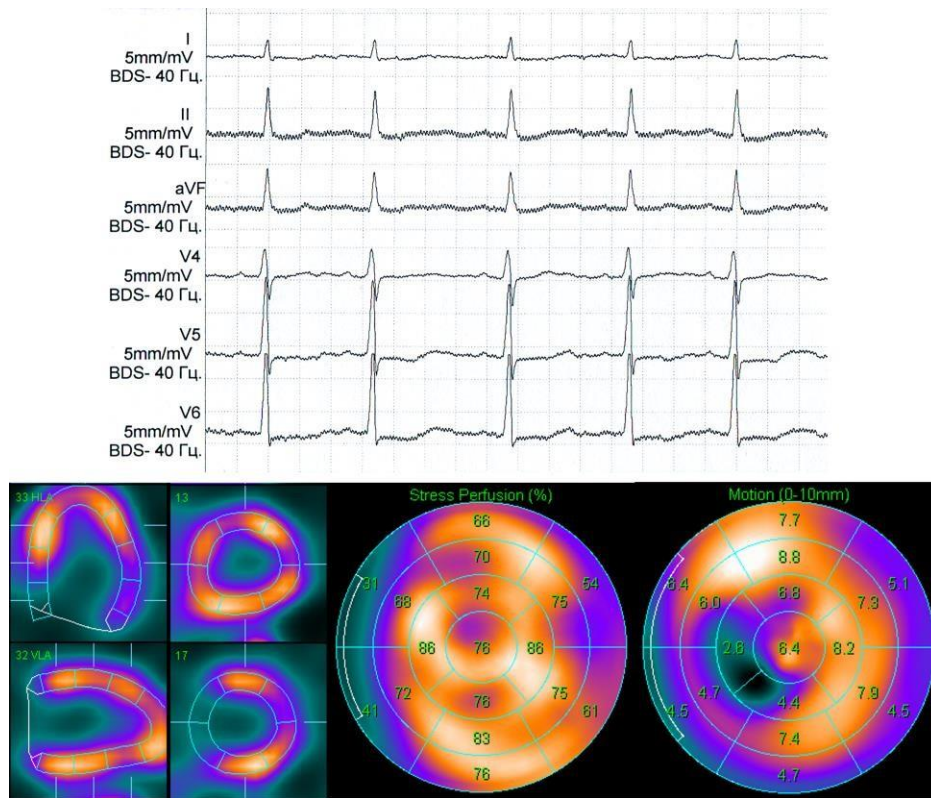


Рис. 12. Результат стресс-ОЭКТ у пациента Ш. на 4 сутки после ЧКВ. А. Результат пробы с физической нагрузкой: толерантность к физической нагрузке увеличилась, максимальная мощность нагрузки 100 Вт, проба не доведена до диагностических критериев (субмаксимальная ЧСС не достигнута по причине усталости пациента). На высоте нагрузочной пробы ишемических изменений на ЭКГ не выявлено. Б. При сопоставлении данных ОЭКТ с результатами предоперационного исследования в покое – значительное уменьшение зоны преходящей ишемии. Констатируется минимальное расширение зоны стойкого нарушения перфузии, которое могло быть вызвано инвазивным вмешательством. Отмечается неравномерность перфузии передней стенки, что может быть следствием поражения более мелких ветвей коронарного русла. Данные С-ОЭКТ – КДО 118 мл, КСО 63 мл, ФВ=47%. В целом динамика картины перфузии и сократимости миокарда интерпретирована как отчетливо положительная.

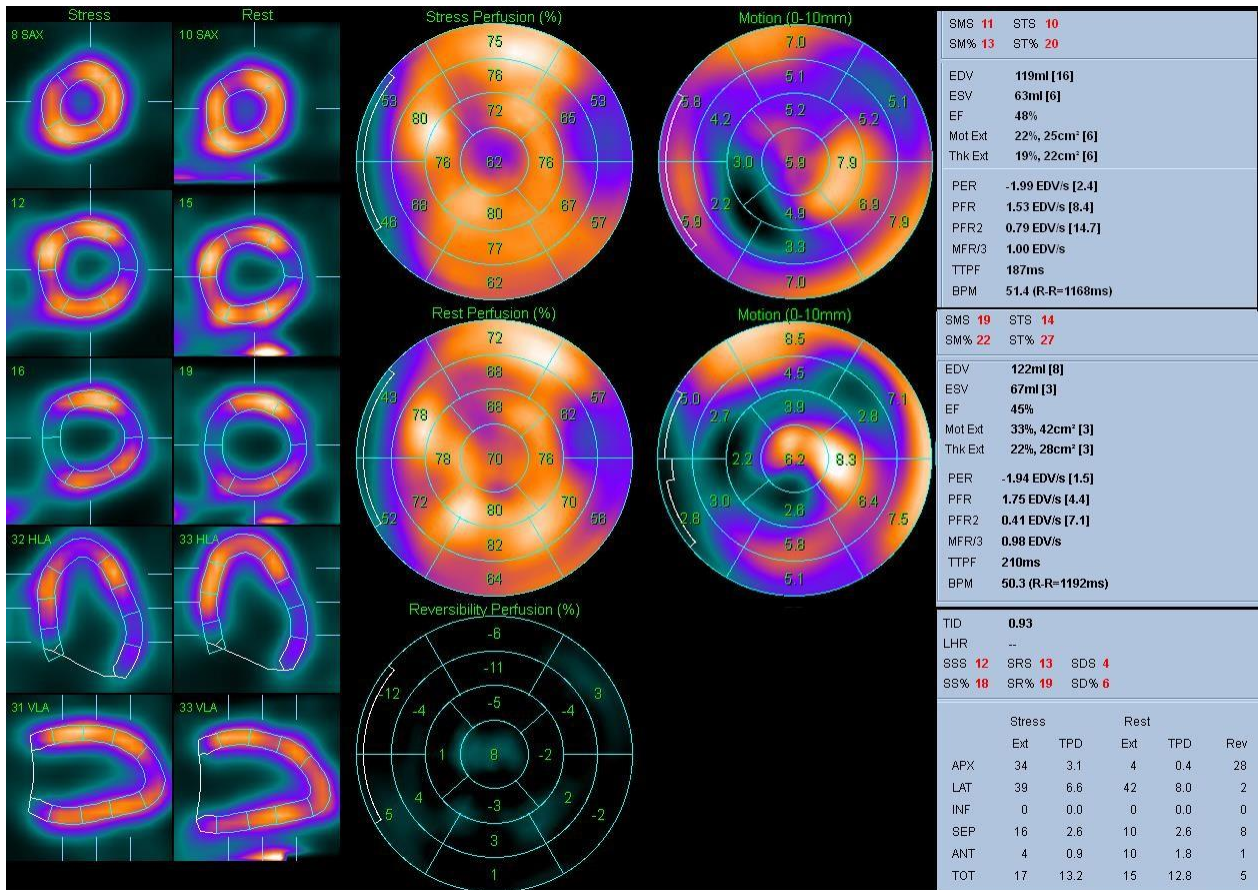


Рис. 13. Результаты контрольного исследования перфузии миокарда у пациента Ш. через 18 месяцев после вмешательства. Нагрузочная проба вновь незавершенная, прекращена из-за усталости пациента при мощности 100 Вт и ЧСС 113/мин. По данным ОЭКТ отмечается дальнейшее, но незначительное расширение зоны интрамурального ПИКС (площадь оценивается в 12%), без признаков переходящей ишемии. КДО 122 мл, КСО 67 мл, ФВ=45%. По сравнению с предыдущими данными – без существенной отрицательной динамики, пациенту рекомендовано наблюдение.

Данный клинический случай является показательным в нескольких аспектах. Во-первых, он является эталонным в плане диагностического алгоритма у пациента с предполагаемой ИБС. Нагрузочная проба с визуализацией позволила установить наличие переходящей ишемии – основного субстрата ИБС, обосновать направление пациента на КАГ и на дальнейшее выполнение реваскуляризации миокарда. Повторное выполнение перфузионной ОЭКТ после вмешательства позволило оценить у пациента эффективность выполненной операции, констатировать не только улучшение

прогноза ССО, но и обосновать возможность выполнения в дальнейшем операции по основному заболеванию. Контрольное исследование через полтора года также не выявило существенной отрицательной динамики. Во-вторых, данный случай является демонстрацией критического поражения коронарного русла, которое не вызывало значимых клинических симптомов. Фактически, у пациента имелась так называемая безболевая ишемия миокарда, при которой прогноз не лучше, чем при ишемии, проявляющейся характерными симптомами. Хроническая ишемия у данного пациента уже привела к формированию интрамурального ПИКС боковой стенки ЛЖ, что настораживает в плане возможного развития хронической сердечной недостаточности с учетом наличия метаболического синдрома [19]. Вероятность возникновения ишемической кардиомиопатии и повторного серьезного сердечно-сосудистого осложнения (в том числе фатального) у него была крайне высокой [9, 16]. Реваскуляризация коронарных артерий была необходима пациенту по жизненным показаниям. Однако выявлено это было практически случайно, поскольку на перфузионную ОЭКТ он был направлен по поводу совершенно другого заболевания, не связанного с сердечно-сосудистой системой.

Таким образом, подчеркивается необходимость выполнения нагрузочной пробы с обязательной визуализацией миокарда (например, методом перфузионной ОЭКТ), особенно у пациентов промежуточной и высокой ПТВ ИБС. Это обусловлено тем, что в нашей ежедневной практике регулярно встречаются случаи ложноотрицательных и ложноположительных результатов субмаксимальной стресс-ЭКГ без визуализации, даже выполненной со всей тщательностью.

При распределении пациентов исследуемой группы по категориям ПТВ были получены следующие результаты:

1. По шкале ПТВ ЕОК 2013 г. большинство пациентов (64,6%) было отнесено к “промежуточно-низкой” ПТВ (15-65%), в том числе 80,3% женщин

и всего лишь 55,6% мужчин. В свою очередь, в категории “промежуточно-высокой” ПТВ (66-85%) оказалось 34,5% мужчин и всего 4,5% женщин.

2. По шкале ПТВ ЕОК 2019 г. 75,4% мужчин были отнесены к промежуточной ПТВ, а 84,8% женщин – к низкой ПТВ. При этом остается невыясненным, как наличие ФР влияет на изменение категории ПТВ. Если предположить, что наличие хотя бы одного ФР у пациента низкой ПТВ переводит его в категорию промежуточной клинической ПТВ, то в таком случае в эту категорию реклассифицируется подавляющее большинство (98,0%) пациентов исходно низкого риска (так как все они имеют хотя бы 1 ФР). Это лишает данную шкалу какого-либо смысла, поскольку в итоге у 99,2% пациентов оказывается одна и та же (промежуточная) клиническая ПТВ ИБС, требующая у всех из них проведения диагностических исследований, в том числе ЭКГ, ЭхоКГ, оценки КИ по данным КТ. По этой причине в нашем дальнейшем обсуждении “клиническая” надстройка над классической оценкой ПТВ ЕОК 2019 г. не анализируется, поскольку она будет иметь смысл только если выполнение КТ и ЭхоКГ (как и ЭКГ) будет доступно в каждом кабинете врачей первичного звена.

#### **7.4 Нарушения перфузии миокарда ЛЖ у пациентов с предполагаемой ИБС и различной степенью поражения коронарных артерий**

Из 364 обследованных пациентов по данным инвазивной КАГ у 18,9% были выявлены интактные/малоизмененные КА, у 34,6% – стенозы КА 20-49%, у 46,4% – стенозы КА  $\geq 50\%$ , что поднимало вопрос о необходимости реваскуляризации. Такое число пациентов с диагностированным значимым поражением коронарного русла среди впервые обратившихся к кардиологу кажется слишком высоким, однако это неудивительно, учитывая наличие у большинства из них двух или более ФР. Настораживающим является наличие

у трети из этих пациентов двух- или трехсосудистого поражения, что является признаком длительного процесса, во время которого эти пациенты откладывали визит к кардиологу и выполнение диагностических исследований. Результаты нашего исследования также указывают на роль сопутствующей патологии – значимые ( $\geq 50\%$ ) стенозы КА чаще выявлялись у пациентов с АГ, более высоким ИМТ, а также более высокими уровнями ОХС/ХС ЛНП.

При проведении нагрузочной пробы для последующей оценки перфузии миокарда особое внимание было уделено достижению всеми пациентами диагностического результата пробы. У всех пациентов, выполнявших физическую нагрузку на ВЭМ, была достигнута субмаксимальная ЧСС, а доля сомнительных проб составила всего 14,0%. Это важно, поскольку недоведение нагрузочной пробы до диагностических критериев может привести к недооценке преходящей ишемии миокарда [6]. При этом сомнительный результат нагрузочной пробы чаще получали у женщин, что с одной стороны в целом является следствием их детренированности, с другой – в большей мере требует использования визуализирующих методов оценки состояния сердца. Ожидаемым результатом является более высокая частота положительного результата нагрузочной пробы и меньшая мощность нагрузки у пациентов с выявленными впоследствии значимыми стенозами КА.

При анализе результатов перфузионной ОЭКТ миокарда у пациентов исследуемой группы также были получены предсказуемые результаты – частота нарушений перфузии после нагрузочной пробы и тяжесть преходящей ишемии миокарда ЛЖ были выше у пациентов с выявленными стенозами КА  $\geq 50\%$ , а также у пациентов с двухсосудистым и многососудистым поражением КА. Кроме того, нарушения перфузии миокарда после нагрузки возникали чаще на фоне сопутствующих заболеваний, прежде всего АГ и СД, а также при отягощенном семейном анамнезе ИБС. Были выявлены слабые

положительные корреляции между уровнями ОХС/ХС ЛНП, тяжестью нарушений перфузии и стенозов КА.

На первый взгляд противоречивыми можно считать полученные нами результаты о частоте возникновения значимой преходящей ишемии миокарда ЛЖ у пациентов с значимым поражением КА. Так, было отмечено, что при стенозах КА 50-70% лишь в 29,7% случаев отмечается значимая ишемия (значение  $SDS > 4$ , позволяющее рассматривать целесообразность реваскуляризации), в том числе в 9,5% случаев – выраженная ишемия (значение  $SDS > 8$ , склоняющее к принятию решения о реваскуляризации). При увеличении тяжести стеноза одной КА, а также при двух- и многососудистом поражении частота выраженной преходящей ишемии увеличивается до 34,2%, 54,8% и 80,0%, соответственно. Тем не менее, такие данные имеются в литературе достаточно давно [17, 55, 112]. В частности, в исследовании Аншелес А.А. и соавт. были показаны схожие частоты возникновения преходящей ишемии миокарда у пациентов с различной тяжестью поражения коронарного русла [17]. Более того, у некоторых пациентов даже при наличии субтотальных стенозов и хронических окклюзий преходящая ишемия при доступном для них уровне нагрузки могла не выявляться [5]. Возможной причиной получения таких данных было включение в этих исследованиях пациентов как с предполагаемой, так и с установленной ИБС, в том числе с длительным течением ИБС и признаками ишемического прекондиционирования, а также отсутствие разделения пациентов по числу пораженных коронарных артерий. В нашем же исследовании эти данные были расширены и уточнены, поскольку нами в исследование были включены пациенты исключительно без установленной ИБС, а пациенты с однососудистым, двухсосудистым и многососудистым поражением КА были выделены в отдельные подгруппы.

Следует обратить внимание на подгруппу симптомных пациентов без значимого поражения коронарных артерий и наличием нарушений перфузии



миокарда ЛЖ, в частности у тех, у кого значение SDS превышает 4 балла. Таковых было выявлено 9 женщин и 2 мужчин: у них была диагностирована микрососудистая стенокардия (МСС). Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у них были разнообразны, от нормальной картины до признаков значимой ишемии миокарда, которая в отличие от КБС имела диффузный характер. Пример изображений перфузионной ОЭКТ миокарда у пациентки с микрососудистой стенокардией приведен на Рис. 14.

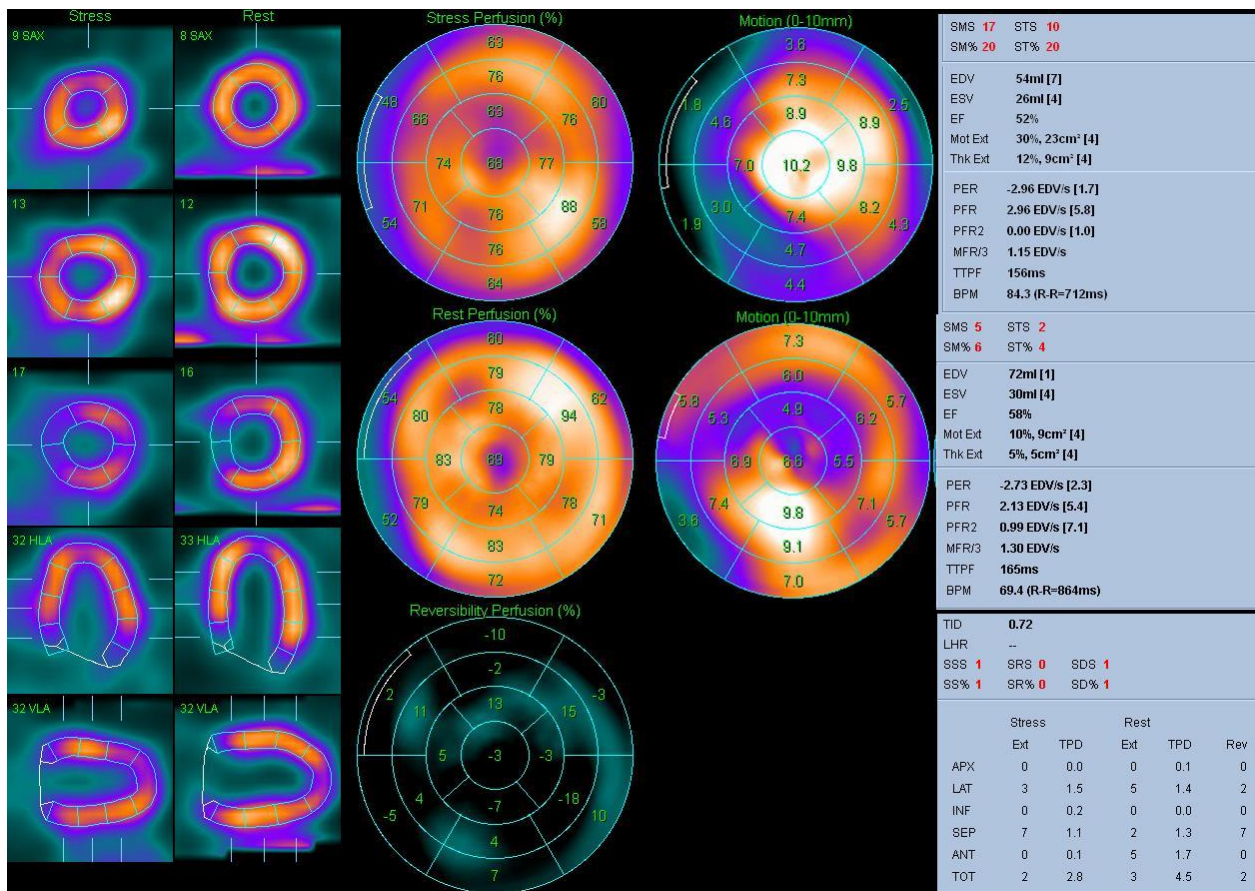


Рис. 14. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у пациентки 43 лет с клиникой типичной стенокардии, эпизодами “сердечных приступов” при минимальной физической нагрузке. Госпитализирована с предварительным диагнозом нестабильной стенокардии. По данным КАГ – интактные КА. Нагрузочная проба отрицательная, 125Вт. По данным ОЭКТ миокарда после нагрузки – диффузное ухудшение перфузии миокарда, общей площадью 8%, без связи с бассейнами эпикардиальных КА. Подтвержден диагноз ишемической болезни сердца по типу микрососудистой стенокардии.

К сожалению, перфузионная ОЭКТ, позволяя заподозрить наличие МСС, не всегда позволяет убедительно доказать его, поскольку нет возможности оценки абсолютного миокардиального кровотока. При этом по данным перфузионной ПЭТ миокарда удастся выявить эту патологию, поскольку при МСС наиболее часто снижен миокардиальный резерв кровотока [102]. В любом случае, для верификации МСС приходится выполнять коронароангиографию (инвазивную или КТ-КАГ) для установления факта отсутствия значимых локальных поражений КА.

### **7.5 Поражение коронарных артерий и нарушения перфузии миокарда ЛЖ у пациентов с различной ПТВ ИБС.**

При анализе частоты выявления значимого поражения коронарного русла у пациентов с различной ПТВ ИБС получены следующие результаты:

#### 1. Согласно шкале ЕОК 2013:

- при низкой ПТВ (т.е. при ожидаемой частоте <15%) частота выявления стенозов КА  $\geq 50\%$  составила 0% (т.е. в рамках ожидаемого)
- при ожидаемой частоте 15-65% – 42,6% (т.е. в рамках ожидаемого)
- при ожидаемой частоте 66-85% – 53,5% (т.е. ниже ожидаемого)
- при ожидаемой частоте >85% – 100% (т.е. в рамках ожидаемого)

#### 2. Согласно шкале ЕОК 2019:

- при ожидаемой частоте ИБС <15% частота выявления стенозов КА  $\geq 50\%$  составила 44,6% (т.е. выше ожидаемого)
- при ожидаемой частоте 15-65% – 44,6% (т.е. в рамках ожидаемого)

Несоответствие реальной частоты выявления значимых стенозов КА по отношению к ожидаемым значениям в некоторых категориях ПТВ можно объяснить тем, что шкалы ПТВ чувствительны к изменению свойств групп

пациентов. Например, в исследовании PROMISE было показано, что в когортах пациентов с низкой частотой выявления обструктивной КБС предтестовые прогнозирующие модели работают хуже [58]. Это означает, что шкалы ПТВ, рассчитанные для стран или регионов с низким популяционным риском ССЗ, не будут в полной мере работать в странах с высоким риском ССЗ, к которым, очевидно, относится Россия. К другим важным причинам уменьшения предсказательной ценности шкал ПТВ следует отнести демографию пациентов, эпидемиологические особенности и предрасположенность к различным сердечно-сосудистым заболеваниям в пределах популяции, в том числе распространенность ожирения, диабета, нарушений метаболизма, стертых форм манифестации ИБС, а также низкая доступность диагностических исследований и недостаточная обоснованность инвазивных вмешательств [43].

Из-за вышеуказанных причин можно предположить, что, к примеру, шкалы D-F и Duke не работают на современных когортах пациентов потому, что за последние 30 лет усредненный портрет пациента с ИБС в мире в значительной мере изменился. Стенокардия и одышка остаются основными симптомами ИБС, однако все большее число симптоматических пациентов не имеют обструктивной КБС по данным КАГ [78, 101, 106]. Этот феномен в большей мере выражен у женщин, и поэтому наилучшая шкала для прогноза обструктивной КБС женщин (CAD Clinic, AUC 0,72) в исследовании Baskaran L. et al. показала себя хуже, чем наихудшая шкала для мужчин (CONFIRM, AUC 0,74) [25]. Проблема заключается в следующем. Несмотря на то, что у женщин на популяционном уровне обструктивное поражение КА встречается значительно реже, это не означает, что у женщин прогноз в целом лучше, чем у мужчин. Это связано с более частым распространением у женщин диффузного атеросклероза, вазоспастических и микрососудистых форм ишемической болезни сердца, при которых наличие симптомов и ухудшение

прогноза связано не с локальным стенозом эпикардиальной КА, а со снижением резерва миокардиального кровотока [125].

По этой причине, а также по причине описанного выше несоответствия тяжести стенозов КА и наличия преходящей ишемии миокарда, мы провели анализ частоты выявления преходящей ишемии миокарда ЛЖ у пациентов с различной ПТВ ИБС. Получены следующие результаты:

1. Согласно шкале ЕОК 2013:

- при низкой ПТВ частота выявления преходящей ишемии миокарда составила 25% (микрососудистая стенокардия)
- при промежуточно-низкой ПТВ – 17,9%
- при промежуточно-высокой ПТВ – 45,3%
- при высокой ПТВ – 100%

2. Согласно шкале ЕОК 2019:

- при низкой и промежуточной ПТВ частота выявления преходящей ишемии миокарда практически не различалась и составила 26,6% и 27,2%, соответственно.

В целом, отмечается несоответствие частоты выявления преходящей ишемии миокарда с предстесовой вероятностью ИБС. В целом, преходящая ишемия выявляется не только реже, чем стенозы КА, но и реже, чем предполагается у пациентов промежуточной ПТВ ИБС. С другой стороны, при низкой ПТВ ИБС частота выявления преходящей ишемии миокарда ЛЖ оказалась выше ожидаемой, причем по обеим шкалам.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы акцентируем внимание на клинических различиях между терминами коронарной (КБС, САД) и ишемической (ИБС, ИИД) болезни сердца. В термин КБС закладывается анатомическое атеросклеротическое поражение крупных КА, в то время как термин ИБС подразумевает поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям. Определение ИБС ставит во главу угла именно ишемию кардиомиоцитов, которая определяется как несоответствие между потребностью миокарда в нутриентах и возможностью их доставки с коронарным кровотоком, независимо от характера поражения КА, которое привело к этому несоответствию. Как уже упоминалось, многочисленными исследованиями показано несоответствие между тяжестью стеноза эпикардальной КА и наличием преходящей ишемии миокарда, что подчеркивает различия между терминами КБС и ИБС [55, 112]. Очевидно, что у пациента с наличием стеноза КА  $\geq 50\%$ , но без признаков преходящей ишемии, может быть выставлен диагноз КБС, но не ИБС. И наоборот, выявление преходящей ишемии миокарда не является редкостью при малоизмененных артериях, вследствие вазоспастического механизма или эндотелиальной дисфункции, а также при сопутствующих заболеваниях, в частности при сахарном диабете, системных заболеваниях, на фоне химиотерапии [45]. У такого пациента может быть выставлен диагноз ИБС, но не КБС.

Необходимо подчеркнуть, что понятия “перфузии” и “ишемии”, фигурирующие во многих исследованиях, также часто используются необоснованно [14]. К примеру, пациентов, включенных в исследование COURAGE, считали имеющими “объективные признаки ишемии”, в то время как значительная часть из них имела лишь стенозы КА и, вполне возможно, ложноположительные данные нагрузочных проб. Эта ошибка была частично

воспроизведена в завершившемся недавно исследовании ISCHEMIA, которое также не выявило групп пациентов, у которых первичная инвазивная стратегия привела бы к улучшению прогноза по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) [88]. Дело в том, что ишемия – это патологическое состояние на уровне кардиомиоцитов, поэтому для ее выявления должны использоваться методы прямой визуализации клеточной перфузии миокарда: перфузионная сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная (ОЭКТ) или позитронная (ПЭТ) томография миокарда. Отличительной особенностью исследования ISCHEMIA (в отличие от COURAGE) как раз и было заявлено включение пациентов с патологическим результатом нагрузочной пробы и “доказанной умеренной или выраженной ишемией”, то есть с достаточно тяжелым предполагаемым состоянием коронарного русла, что должно было помочь в обосновании необходимости реваскуляризации. Однако, как и в случае с исследованием COURAGE, в дизайне ISCHEMIA также не было уделено внимание корректному определению ишемии миокарда – методом перфузионной ОЭКТ ее определяли лишь у 45,1% пациентов, в то время как 20,9% пациентов была выполнена стресс-ЭхоКГ, 3,7% – стресс-МРТ, а у 30,3% была выполнена лишь стресс-ЭКГ без визуализации. Итоговые результаты были объединены с градацией тяжести выявленной ишемии на “тяжелую”, “умеренную”, “начальную” и “отсутствующую”, две последних категории были исключены из исследования [70]. Таким образом, смешение результатов нескольких неинвазивных методов с различной фактической эффективностью выявления ишемии могло стать причиной искажения результатов всего исследования ISCHEMIA.

Таким образом, основная проблема современных шкал ПТВ может заключаться в том, что все они ставят задачей прогнозирование наличия у пациента стеноза КА  $\geq 50\%$  по данным КАГ или КТА. Наличие такого стеноза сам по себе, без доказанной ишемии, не говорит ни о наличии ИБС, ни о необходимости выполнения вмешательства, такой стеноз не имеет корреляции

ни с клиническим состоянием пациента, ни с его прогнозом. Выявление стеноза КА  $\geq 50\%$  позволяет лишь поставить диагноз обструктивной КБС (который является лишь суррогатом ИБС) и, возможно, инициировать гиполипидемическую терапию. Это позволяет заявить, что оценка “ПТВ обструктивной КБС” (в терминологии рекомендаций ЕОК) фактически не имеет смысла, поскольку целью этой оценки является выявление признака, который не играет значимой диагностической и прогностической роли. Действительно же важным является использование шкал ПТВ для выявления пациентов, у которых будет выявлена ИБС, то есть верифицировано наличие значимой преходящей ишемии миокарда – фактора, имеющего достоверную прогностическую роль и определяющего на основании сопоставления клинических данных, анатомических и функциональных исследований дальнейшую тактику лечения [63, 64, 122]. Кроме того, с практической точки зрения важно выявить пациентов, которым показано выполнение реваскуляризации. **Осмелимся высказать мнение, что именно это (а не наличие стеноза КА  $\geq 50\%$ ) должно служить суррогатной конечной точкой при оценке предтестовой вероятности ИБС.**

По этой причине нами выполнен анализ частоты принятия итоговых терапевтических стратегий у пациентов с различной ПТВ ИБС. На основании клинической оценки, данных перфузионной ОЭКТ миокарда и инвазивной КАГ была выделена категория пациентов с показаниями к реваскуляризации. Таковых из 364 включенных пациентов оказалось 98 (26,9%, из них 67,3% мужчин), из них 15 – с безболевогой ишемией миокарда. Согласно шкале ЕОК 2013, показания к реваскуляризации были выявлены у 0% пациентов низкого риска, 15,3% пациентов промежуточно-низкого риска, 45,3% пациентов промежуточно-высокого риска и у 100% у пациентов высокого риска. Отметим, что эти значения в категории промежуточной ПТВ оказались ниже ожидаемых, но они все же поступательно росли по мере увеличения ПТВ, что делает их более вызывающими доверие. Что касается шкалы ЕОК 2019, она

также продемонстрировала плохое разграничение между пациентами низкого и промежуточного риска – показания к реваскуляризации были выявлены у 19,5% и 27,2% пациентов, соответственно. Также необходимо подчеркнуть, что решение о проведении реваскуляризации принимается лечащим врачом-кардиологом. Так, у 14 пациентов из 98 с наличием поражения коронарного русла и значимой преходящей ишемией, реваскуляризация не была выполнена по причине отсутствия значимых симптомов, им была назначена медикаментозная терапия.

В целом, наши результаты позволяют предположить, что в российской популяции, характеризующейся чрезвычайно высоким риском ССЗ, недооценкой пациентами тяжести своего состояния, низкой приверженностью к гиполипидемической терапии [15], более подходящей может оказаться не шкала CAD Clinical (ЕОК 2019), а шкала CAD Basic (ЕОК 2013), которая точнее предсказывает наличие у пациентов с предполагаемой ИБС поражений коронарных артерий, преходящей ишемии миокарда и, в сумме, показаний к реваскуляризации.



## ВЫВОДЫ

1. В ретроспективном исследовании у впервые обследованных пациентов без установленного диагноза ИБС интактные/малоизмененные КА были выявлены у 18,9%, стенозы КА 20-49% – у 34,6%, стенозы КА  $\geq 50\%$  – у 46,4%. Стенозы КА  $\geq 50\%$  чаще выявляли у пациентов с АГ ( $p=0,05$ ), отягощенным семейным анамнезом ( $p=0,06$ ) более высоким ИМТ ( $p<0,01$ ), а также более высокими уровнями ОХС/ХС ЛНП ( $p<0,01$ ).
2. При стенозах КА 50-70% значимая ишемия миокарда по данным перфузионной ОЭКТ отмечается в 29,7% случаев. При увеличении тяжести стенозов одной КА, а также при двух- и многососудистом поражении частота значимой преходящей ишемии увеличивалась до 63,2%, 88,1% и 100,0%, соответственно. Нарушения перфузии миокарда после нагрузки возникали чаще на фоне сопутствующих заболеваний, прежде всего АГ ( $p<0,05$ ) и СД 2 типа ( $p<0,01$ ), а также при отягощенном семейном анамнезе ИБС ( $p=0,08$ ).
3. По шкале предтестовой вероятности (ПТВ) ИБС согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2013 г. в категорию низкой ПТВ было отнесено 5,5% пациентов. 64,6% пациентов было отнесено к “промежуточно-низкой” ПТВ (15-65%), 23,6% – к категории “промежуточно-высокой” ПТВ (66-85%), 2,2% – к высокой ПТВ. По шкале ПТВ ИБС согласно рекомендациям ЕОК 2019 г. 42,3% пациентов отнесено к низкой ПТВ, из них 84,8% – женщины. 53,6% пациентов отнесены к промежуточной ПТВ, из них 75,4% мужчин. 15 мужчин (4,1% пациентов) с безболевым ишемией оказались за пределами шкал ПТВ.
4. По шкале ЕОК 2013 г. частота выявления стенозов КА  $\geq 50\%$  находится в пределах ожидаемой во всех категориях, кроме промежуточно-высокой, где она ниже ожидаемой. Показания к реваскуляризации были выявлены у 15,3% пациентов промежуточно-низкого риска, 45,3% пациентов промежуточно-высокого риска и у 100% пациентов высокого риска. Шкала ЕОК 2019 не

показала значимых различий между низкой и промежуточной ПТВ по частоте выявления стенозов  $KA \geq 50\%$ , значимой преходящей ишемии миокарда и показаний к реваскуляризации.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов, впервые обратившихся к врачу общей практики с болевым синдромом в грудной клетке и предполагаемой ИБС рекомендуется оценивать предтестовую вероятность ИБС с точки зрения оптимальной тактики дальнейшего ведения с целью улучшения прогноза, а не с точки зрения выявления стенозов коронарных артерий (обструктивной КБС).
2. У пациентов промежуточного предтестового риска ИБС рекомендуется выполнение перфузионной ОЭКТ миокарда в покое и после нагрузочной пробы в качестве метода отбора для проведения коронароангиографии.
3. Шкала ПТВ ИБС, приведенная в рекомендациях ЕОК 2019 г. имеет значительные ограничения для применения в Российской популяции и не рекомендуется к использованию для большинства пациентов с предполагаемым диагнозом ИБС. Шкала ПТВ ИБС, приведенная в рекомендациях ЕОК 2013 г., в целом может использоваться в Российской популяции.
4. Шкалы предтестового риска ИБС имеют ограничения в выявлении пациентов с безболевым ишемией миокарда и микрососудистой стенокардией. У пациентов с подозрением на эти состояния необходимо проводить расширенную клиническую и инструментальную оценку.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Информационный бюллетень ВОЗ №317. 2015.
2. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца 2020. [https://cardioweb.ru/files/glavny-kardiolog/rekomendation/КР\\_ИБС.pdf](https://cardioweb.ru/files/glavny-kardiolog/rekomendation/КР_ИБС.pdf).
3. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. ID: КР155. 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/133>.
4. Аншелес А.А. Особенности интерпретации перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с компьютерно-томографической коррекцией поглощения. Вестник рентгенологии и радиологии. 2014. Т. 95. № 2. С. 5-20.
5. Аншелес А.А. Методы гибридной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в кардиологической практике. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М. 2018.
6. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Интерпретация перфузионной ОЭКТ миокарда с КТ-коррекцией поглощения. Часть II. Вестник рентгенологии и радиологии. 2020. Т. 101. № 1. С. 6-18.
7. Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Денисенко-Канкия Е.И., Тюрин В.П., Сергиенко В.Б. Предтестовая оценка вероятности ишемической болезни сердца. Вестник национального медико-хирургического Центра Им НИ Пирогова. 2021. Т. 15. № 3. С. 124-32.
8. Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Современное состояние и перспективные технологии радионуклидной диагностики в кардиологии. Кардиология. 2018. Т. 58. № 6. С. 61-9.
9. Блеткин А.Н., Борисов И.А., Симоненко В.Б., Савичев Д.Д. Клинико-морфологические особенности дилатационной и ишемической кардиомиопатий. Украинский кардиологический журнал. 2010. № 5. С. 71-81.
10. Вахромеева М.Н., Тюрин В.П., Чанахчян Ф.Н., Денисенко-Канкия Е.И. Эффективность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в стратификации риска кардиальных осложнений перед внесердечными хирургическими операциями у больных старше 60 лет. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2015. № 4. С. 54-61.

11. Денисенко-Канкия Е.И., Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Результаты перфузионной однофотонной эмиссионной томографии миокарда и данных коронарографии у пациентов с различной претестовой вероятностью ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92. № 4. С. 30-6.
12. Лупанов В.П., Нуралиев Э.Ю., Сергиенко И.В. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ишемической болезни сердца, оценке риска осложнений и прогноза. М.: Патисс; 2017.
13. Миронов С.П., Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Сергиенко В.Б. Перфузионная ОЭКТ миокарда с КТ-коррекцией поглощения: принципы получения и интерпретации данных (методические рекомендации). *Лучевая диагностика и терапия*. 2016. Т. 7. № 3. С. 87-101.
14. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Перфузия миокарда - что понимается под этим термином при визуализации методами однофотонной, магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии? *Радиационная онкология и ядерная медицина*. 2014. № 1. С. 53-8.
15. Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в российской популяции на примере Москвы и Московской области. *РФК*. 2018. Т. 14. № 1. С. 77-87.
16. Симоненко В.Б., Бойцов С.А., Глухов А.А. Клинико-морфологические особенности дилатационной и ишемической кардиомиопатий. *Терапевтический архив*. 1999. Т. 71. № 12. С. 64-7.
17. Соломяный В.В., Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Сергиенко В.Б. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник*. 2012. Т. VII. № 2 (XIX). С. 10-6.
18. Сумин А.Н. Оценка претестовой вероятности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: нерешенные вопросы *Российский кардиологический журнал*. 2017. Т. 151. № 11. С. 68-76.
19. Федорова Т.А., Иванова Е.А., Семененко Н.А., Ройтман А.П., Тазина С.Я., Лоциц Н.В., et al. Клинико-лабораторные аспекты хронической

сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом. Эффективная фармакотерапия. 2010. Т. 15. № 20. С. 12-9.

20. Чанахчян Ф.Н., Вахромеева М.Н., Тюрин В.П., Денисенко-Канкия Е.И. Критерии отбора пациентов старше 60 лет на некардиохирургические операции по результатам радиоизотопной диагностики. Вестник Национального медико-хирургического центра им НИ Пирогова. 2015. № 4. С. 91-6.

21. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Тюрин В.П., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в кардиологии. Вестник межнационального центра исследования качества жизни. 2008. № 11-12. С. 4-14.

22. Abdulla J., Abildstrom S.Z., Gotzsche O., Christensen E., Kober L., Torp-Pedersen C. 64-multislice detector computed tomography coronary angiography as potential alternative to conventional coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. European heart journal. 2007;28(24):3042-50.

23. Adamson P.D., Newby D.E., Hill C.L., Coles A., Douglas P.S., Fordyce C.B. Comparison of International Guidelines for Assessment of Suspected Stable Angina: Insights From the PROMISE and SCOT-HEART. JACC Cardiovascular imaging. 2018;11(9):1301-10.

24. Ansheles A.A., Sergienko V.B. Comparison of stress-test, single-photon emission computed tomography, and coronarography results in IHD patients. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2013;40(S2):437.

25. Baskaran L., Danad I., Gransar H., B O.H., Schulman-Marcus J., Lin F.Y., et al. A Comparison of the Updated Diamond-Forrester, CAD Consortium, and CONFIRM History-Based Risk Scores for Predicting Obstructive Coronary Artery Disease in Patients With Stable Chest Pain: The SCOT-HEART Coronary CTA Cohort. JACC Cardiovascular imaging. 2019;12(7 Pt 2):1392-400.

26. Batal O., Malhotra S., Harinstein M., Markowitz J., Hickey G., Agarwal S., et al. Performance of Traditional Pretest Probability Estimates in Stable Patients Undergoing Myocardial Perfusion Imaging. Circulation Cardiovascular imaging. 2019;12(10):e008473.

27. Bateman T.M., Heller G.V., McGhie A.I., Friedman J.D., Case J.A., Bryngelson J.R., et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT.

Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology. 2006;13(1):24-33.

28. Bengel F.M., Higuchi T., Javadi M.S., Lautamaki R. Cardiac positron emission tomography. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(1):1-15.

29. Berman D.S., Maddahi J., Tamarappoo B.K., Czernin J., Taillefer R., Udelson J.E., et al. Phase II safety and clinical comparison with single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: flurpiridaz F 18 positron emission tomography. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(4):469-77.

30. Bittencourt M.S., Hulten E., Polonsky T.S., Hoffman U., Nasir K., Abbara S., et al. European Society of Cardiology-Recommended Coronary Artery Disease Consortium Pretest Probability Scores More Accurately Predict Obstructive Coronary Disease and Cardiovascular Events Than the Diamond and Forrester Score: The Partners Registry. Circulation. 2016;134(3):201-11.

31. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J., et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. The New England journal of medicine. 2007;356(15):1503-16.

32. Boiten H.J., van den Berge J.C., Valkema R., van Domburg R.T., Zijlstra F., Schinkel A.F.L. Ischemia burden on stress SPECT MPI predicts long-term outcomes after revascularization in stable coronary artery disease. Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology. 2018;25(3):958-66.

33. Borren N., Maas A., Ottervanger J. Stop invasive coronary angiography as the gold standard for the diagnosis of stable angina! Interventional cardiology. 2015;7:415-8.

34. Bourque J.M., Beller G.A. Stress myocardial perfusion imaging for assessing prognosis: an update. JACC Cardiovascular imaging. 2011;4(12):1305-19.

35. Bradley S.M., Spertus J.A., Kennedy K.F., Nallamothu B.K., Chan P.S., Patel M.R., et al. Patient selection for diagnostic coronary angiography and hospital-level percutaneous coronary intervention appropriateness: insights from the National Cardiovascular Data Registry. JAMA internal medicine. 2014;174(10):1630-9.

36. Budoff M.J., Dowe D., Jollis J.G., Gitter M., Sutherland J., Halamert E., et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(21):1724-32.
37. Buechel R.R., Kaufmann B.A., Tobler D., Wild D., Zellweger M.J. Non-invasive nuclear myocardial perfusion imaging improves the diagnostic yield of invasive coronary angiography. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(8):842-7.
38. Chaitman B.R., Bourassa M.G., Davis K., Rogers W.J., Tyras D.H., Berger R., et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation*. 1981;64(2):360-7.
39. Chan P.S., Patel M.R., Klein L.W., Krone R.J., Dehmer G.J., Kennedy K., et al. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;306(1):53-61.
40. Cheng V.Y., Berman D.S., Rozanski A., Dunning A.M., Achenbach S., Al-Mallah M., et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation*. 2011;124(22):2423-32.
41. D'Agostino R.B., Sr., Vasan R.S., Pencina M.J., Wolf P.A., Cobain M., Massaro J.M., et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
42. Damman P., Hirsch A., Windhausen F., Tijssen J.G., de Winter R.J., Investigators I. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(9):858-64.

43. Di Carli M.F., Gupta A. Estimating Pre-Test Probability of Coronary Artery Disease: Battle of the Scores in an Evolving CAD Landscape. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019;12(7 Pt 2):1401-4.
44. Diamond G.A., Forrester J.S. Analysis of Probability as an Aid in the Clinical Diagnosis of Coronary-Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 1979;300(24):1350-8.
45. Djaberi R., Roodt J., Schuijf J.D., Rabelink T.J., de Koning E.J., Pereira A.M., et al. Endothelial dysfunction in diabetic patients with abnormal myocardial perfusion in the absence of epicardial obstructive coronary artery disease. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009;50(12):1980-6.
46. Dorbala S., Di Carli M.F., Beanlands R.S., Merhige M.E., Williams B.A., Veledar E., et al. Prognostic Value of Stress Myocardial Perfusion Positron Emission Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(2):176-84.
47. Elhendy A., Schinkel A.F., van Domburg R.T., Bax J.J., Poldermans D. Differential prognostic significance of peri-infarction versus remote myocardial ischemia on stress technetium-99m sestamibi tomography in patients with healed myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2004;94(3):289-93.
48. Excellence. N.I.f.H.a.C. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin (update) Clinical guideline 95. London: National Institute for Health and Care Excellence. 2016.
49. Farzaneh-Far A., Phillips H.R., Shaw L.K., Starr A.Z., Fiuzat M., O'Connor C.M., et al. Ischemia change in stable coronary artery disease is an independent predictor of death and myocardial infarction. *JACC Cardiovascular imaging*. 2012;5(7):715-24.
50. Ferreira A.M., Marques H., Tralhao A., Santos M.B., Santos A.R., Cardoso G., et al. Pre-test probability of obstructive coronary stenosis in patients undergoing coronary CT angiography: Comparative performance of the modified diamond-Forrester algorithm versus methods incorporating cardiovascular risk factors. *International journal of cardiology*. 2016;222:346-51.
51. Fihn S.D., Blankenship J.C., Alexander K.P., Bittl J.A., Byrne J.G., Fletcher B.J., et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the



guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(3):e5-23.

52. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P., et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: 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;126(25):3097-137.

53. Flotats A., Bravo P.E., Fukushima K., Chaudhry M.A., Merrill J., Bengel F.M. <sup>82</sup>Rb PET myocardial perfusion imaging is superior to <sup>99m</sup>Tc-labelled agent SPECT in patients with known or suspected coronary artery disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2012;39(8):1233-9.

54. Foldyna B., Udelson J.E., Karady J., Banerji D., Lu M.T., Mayrhofer T., et al. 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. *European heart journal cardiovascular Imaging.* 2019;20(5):574-81.

55. Gaemperli O., Schepis T., Valenta I., Koepfli P., Husmann L., Scheffel H., et al. Functionally relevant coronary artery disease: comparison of 64-section CT angiography with myocardial perfusion SPECT. *Radiology.* 2008;248(2):414-23.

56. Gaibazzi N., Barbieri A., Boriani G., Benatti G., Codazzo G., Manicardi M., et al. Imaging functional stress test for stable chest pain symptoms in patients at low pretest probability of coronary artery disease: Current practice and long-term outcome. *Echocardiography.* 2019;36(6):1095-102.

57. Genders T.S., Steyerberg E.W., Hunink M.G., Nieman K., Galema T.W., Mollet N.R., et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ.* 2012;344:e3485.

58. Genders T.S.S., Coles A., Hoffmann U., Patel M.R., Mark D.B., Lee K.L., et al. The External Validity of Prediction Models for the Diagnosis of Obstructive Coronary Artery Disease in Patients With Stable Chest Pain: Insights From the PROMISE Trial. *JACC Cardiovascular imaging*. 2018;11(3):437-46.
59. Genders T.S.S., Steyerberg E.W., Alkadhi H., Leschka S., Desbiolles L., Nieman K., et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *European heart journal*. 2011;32(11):1316-30.
60. Gill J.B., Ruddy T.D., Newell J.B., Finkelstein D.M., Strauss H.W., Boucher C.A. Prognostic importance of thallium uptake by the lungs during exercise in coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 1987;317(24):1486-9.
61. Hachamovitch R., Berman D.S., Shaw L.J., Kiat H., Cohen I., Cabico J.A., et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(6):535-43.
62. Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D., Cohen I., Berman D.S. 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;107(23):2900-7.
63. Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D., Cohen I., Berman D.S. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(2):200-8.
64. Hachamovitch R., Rozanski A., Shaw L.J., Stone G.W., Thomson L.E., Friedman J.D., et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *European heart journal*. 2011;32(8):1012-24.
65. Hannan E.L., Samadashvili Z., Cozzens K., Gesten F., Osinaga A., Fish D.G., et al. Changes in Percutaneous Coronary Interventions Deemed "Inappropriate" by

Appropriate Use Criteria. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(10):1234-42.

66. Hannan E.L., Samadashvili Z., Cozzens K., Walford G., Holmes D.R., Jr., Jacobs A.K., et al. Appropriateness of diagnostic catheterization for suspected coronary artery disease in New York State. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2014;7(1):19-27.

67. Hendel R.C. The value and appropriateness of positron emission tomography: an evolving tale. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2015;22(1):16-21.

68. Hendel R.C., Berman D.S., Di Carli M.F., Heidenreich P.A., Henkin R.E., Pellikka P.A., 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 for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(23):2201-29.

69. Henderson R.A., Jarvis C., Clayton T., Pocock S.J., Fox K.A. 10-Year Mortality Outcome of a Routine Invasive Strategy Versus a Selective Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: The British Heart Foundation RITA-3 Randomized Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(5):511-20.

70. Hochman J.S., Reynolds H.R., Bangalore S., O'Brien S.M., Alexander K.P., Senior R., et al. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*. 2019;4(3):273-86.

71. Hou Z.H., Lu B., Li Z.N., An Y.Q., Gao Y., Yin W.H., et al. Machine Learning for Pretest Probability of Obstructive Coronary Stenosis in Symptomatic Patients. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019;12(12):2584-6.

72. Houssany-Pissot S., Rosencher J., Allouch P., Bensouda C., Pilliere R., Cacoub L., et al. Screening coronary artery disease with computed tomography angiogram should limit normal invasive coronary angiogram, regardless of pretest probability. *American heart journal*. 2020;223:113-9.

73. Imanzadeh A., George E., Kondo T., Takase S., Amanuma M., Rybicki F.J., et al. Coronary artery calcium score and CT angiography in asymptomatic elderly patients with high pretest probability for coronary artery disease. *Japanese journal of radiology*. 2016;34(2):140-7.
74. investigators S.-H. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9985):2383-91.
75. Iskandrian A.S., Hakki A.H., Kane-Marsch S. Prognostic implications of exercise thallium-201 scintigraphy in patients with suspected or known coronary artery disease. *American heart journal*. 1985;110(1 Pt 1):135-43.
76. Iskandrian A.S., Heo J., Decoskey D., Askenase A., Segal B.L. Use of exercise thallium-201 imaging for risk stratification of elderly patients with coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 1988;61(4):269-72.
77. Jespersen L., Abildstrom S.Z., Hvelplund A., Madsen J.K., Galatius S., Pedersen F., et al. Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study. *PLoS One*. 2014;9(4):e93170.
78. Jespersen L., Hvelplund A., Abildstrom S.Z., Pedersen F., Galatius S., Madsen J.K., et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *European heart journal*. 2012;33(6):734-44.
79. Johnston N., Schenck-Gustafsson K., Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *European heart journal*. 2011;32(11):1331-6.
80. Juarez-Orozco L.E., Saraste A., Capodanno D., Prescott E., Ballo H., Bax J.J., et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2019;20(11):1198-207.
81. Kim Y.H., Ahn J.M., Park D.W., Song H.G., Lee J.Y., Kim W.J., et al. Impact of ischemia-guided revascularization with myocardial perfusion imaging for patients with multivessel coronary disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(3):181-90.

82. Klocke F.J., Baird M.G., Lorell B.H., Bateman T.M., Messer J.V., Berman D.S., et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1318-33.
83. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*. 2019;41(3):407-77.
84. Ko D.T., Guo H., Wijeyesundera H.C., Natarajan M.K., Nagpal A.D., Feindel C.M., et al. Assessing the association of appropriateness of coronary revascularization and clinical outcomes for patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1876-84.
85. Lear A., Huber M., Canada A., Robertson J., Bosman E., Zyzanski S. Retrospective Comparison of Cardiac Testing and Results on Inpatients with Low Pretest Probability Compared with Moderate/High Pretest Probability for Coronary Artery Disease. *J Am Board Fam Med*. 2018;31(2):219-25.
86. Lin F.Y., Dunning A.M., Narula J., Shaw L.J., Gransar H., Berman D.S., et al. Impact of an automated multimodality point-of-order decision support tool on rates of appropriate testing and clinical decision making for individuals with suspected coronary artery disease: a prospective multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):308-16.
87. Lin G.A., Dudley R.A., Lucas F.L., Malenka D.J., Vittinghoff E., Redberg R.F. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008;300(15):1765-73.
88. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R., Bangalore S., O'Brien S.M., Boden W.E., et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;382(15):1395-407.
89. Mc Ardle B.A., Dowsley T.F., deKemp R.A., Wells G.A., Beanlands R.S. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the

diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(18):1828-37.

90. Miller T.D., Hodge D.O., Sutton J.M., Grines C.L., O'Keefe J.H., DeWood M.A., et al. Usefulness of technetium-99m sestamibi infarct size in predicting posthospital mortality following acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1998;81(12):1491-3.

91. Min J.K., Dunning A., Gransar H., Achenbach S., Lin F.Y., Al-Mallah M., et al. Medical history for prognostic risk assessment and diagnosis of stable patients with suspected coronary artery disease. *The American journal of medicine*. 2015;128(8):871-8.

92. Min J.K., Dunning A., Lin F.Y., Achenbach S., Al-Mallah M., Budoff M.J., et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(8):849-60.

93. Min J.K., Shaw L.J. Noninvasive diagnostic and prognostic assessment of individuals with suspected coronary artery disease: coronary computed tomographic angiography perspective. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2008;1(3):270-81; discussion 81.

94. Momose M., Babazono T., Kondo C., Kobayashi H., Nakajima T., Kusakabe K. Prognostic significance of stress myocardial ECG-gated perfusion imaging in asymptomatic patients with diabetic chronic kidney disease on initiation of haemodialysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36(8):1315-21.

95. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2013;34(38):2949-3003.

96. Muzzarelli S., Pfisterer M.E., Muller-Brand J., Zellweger M.J. Interrelation of ST-segment depression during bicycle ergometry and extent of myocardial

ischaemia by myocardial perfusion SPECT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36(11):1842-50.

97. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*. 2018.

98. Neurauter E., Leschka S., Wildermuth S., Ehl N.F., Joerg L., Rickli H., et al. Use of coronary computed tomography angiography in clinical practice - single centre experience in Switzerland in light of current recommendations based on pretest probability considerations. *Swiss medical weekly*. 2019;149:w20010.

99. Nuclear. Cardiology. Guidance on the Implementation of SPECT Myocardial Perfusion Imaging. IAEA Human Health Series No 23 (Rev 1). 2016.

100. Parker M.W., Iskandar A., Limone B., Perugini A., Kim H., Jones C., et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2012;5(6):700-7.

101. Patel M.R., Dai D., Hernandez A.F., Douglas P.S., Messenger J., Garratt K.N., et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *American heart journal*. 2014;167(6):846-52 e2.

102. Pelletier-Galarneau M., Dilsizian V. Microvascular Angina Diagnosed by Absolute PET Myocardial Blood Flow Quantification. *Current cardiology reports*. 2020;22(2):9.

103. Peteiro J., Bouzas-Mosquera A., Brouillon J., Sanchez-Fernandez G., Perez-Cebey L., Yanez J., et al. Outcome by Exercise Echocardiography in Patients with Low Pretest Probability of Coronary Artery Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(8):736-44.

104. Pickett C.A., Hulten E.A., Goyal M., Surry L., Villines T.C. Accuracy of traditional age, gender and symptom based pre-test estimation of angiographically significant coronary artery disease in patients referred for coronary computed tomographic angiography. *The American journal of cardiology*. 2013;112(2):208-11.

105. Pijls N.H., van Schaardenburgh P., Manoharan G., Boersma E., Bech J.W., van't Veer M., et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(21):2105-11.
106. Pitts R., Daugherty S.L., Tang F., Jones P., Ho P.M., Tsai T.T., et al. Optimal secondary prevention medication use in acute myocardial infarction patients with nonobstructive coronary artery disease is modified by management strategy: insights from the TRIUMPH Registry. *Clinical cardiology*. 2017;40(6):347-55.
107. Pryor D.B., Shaw L., McCants C.B., Lee K.L., Mark D.B., Harrell F.E., Jr., et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Annals of internal medicine*. 1993;118(2):81-90.
108. Reeh J., Thering C.B., Heitmann M., Hojberg S., Sorum C., Bech J., et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *European heart journal*. 2019;40(18):1426-35.
109. Roehle R., Wieske V., Schuetz G.M., Gueret P., Andreini D., Meijboom W.B., et al. Applicability and accuracy of pretest probability calculations implemented in the NICE clinical guideline for decision making about imaging in patients with chest pain of recent onset. *European radiology*. 2018;28(9):4006-17.
110. Rozanski A., Gransar H., Min J.K., Hayes S.W., Friedman J.D., Thomson L.E., et al. Long-term mortality following normal exercise myocardial perfusion SPECT according to coronary disease risk factors. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2014;21(2):341-50.
111. Saifi S., Taylor A.J., Allen J., Hendel R. The use of a learning community and online evaluation of utilization for SPECT myocardial perfusion imaging. *JACC Cardiovascular imaging*. 2013;6(7):823-9.
112. Sato A., Hiroe M., Tamura M., Ohigashi H., Nozato T., Hikita H., et al. Quantitative measures of coronary stenosis severity by 64-Slice CT angiography and relation to physiologic significance of perfusion in nonobese patients: comparison with stress myocardial perfusion imaging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2008;49(4):564-72.
113. Savvopoulos C.A., Papandrianos N.I., Alexiou S. CT-Based Attenuation Correction in Myocardial Perfusion Scintigraphy - Risk Stratification and Prognostic



Significance. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40(2):48.

114. Schneider C.A., Voth E., Gawlich S., Baer F.M., Horst M., Schicha H., et al. Significance of rest technetium-99m sestamibi imaging for the prediction of improvement of left ventricular dysfunction after Q wave myocardial infarction: importance of infarct location adjusted thresholds. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(3):648-54.

115. Schuhback A., Kolwelter J., Achenbach S. [Diamond-Forrester and cardiac CT : Is there a need to redefine the pretest probability of coronary artery disease?]. *Herz*. 2016;41(5):371-5.

116. Shaw L.J., Bairey Merz C.N., Pepine C.J., Reis S.E., Bittner V., Kelsey S.F., et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(3 Suppl):S4-S20.

117. Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J., Mancini G.B., Hayes S.W., Hartigan P.M., 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;117(10):1283-91.

118. Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J., Mancini G.B., Hayes S.W., Hartigan P.M., 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;117(10):1283-91.

119. Shaw L.J., Hachamovitch R., Berman D.S., Marwick T.H., Lauer M.S., Heller G.V., et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. *Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group*. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(3):661-9.

120. Shaw L.J., Hage F.G., Berman D.S., Hachamovitch R., Iskandrian A. Prognosis in the era of comparative effectiveness research: where is nuclear

cardiology now and where should it be? *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2012;19(5):1026-43.

121. Shaw L.J., Hendel R., Borges-Neto S., Lauer M.S., Alazraki N., Burnette J., et al. Prognostic value of normal exercise and adenosine (99m)Tc-tetrofosmin SPECT imaging: results from the multicenter registry of 4,728 patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2003;44(2):134-9.

122. Shaw L.J., Weintraub W.S., Maron D.J., Hartigan P.M., Hachamovitch R., Min J.K., et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *American heart journal*. 2012;164(2):243-50.

123. Simonsen J.A., Mickley H., Johansen A., Hess S., Thomassen A., Gerke O., et al. Outcome of revascularisation in stable coronary artery disease without ischaemia: a Danish registry-based follow-up study. *BMJ open*. 2017;7(8):e016169.

124. Smeeth L., Skinner J.S., Ashcroft J., Hemingway H., Timmis A., Chest Pain Guideline Development G. NICE clinical guideline: chest pain of recent onset. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2010;60(577):607-10.

125. Taqueti V.R., Shaw L.J., Cook N.R., Murthy V.L., Shah N.R., Foster C.R., et al. Excess Cardiovascular Risk in Women Relative to Men Referred for Coronary Angiography Is Associated With Severely Impaired Coronary Flow Reserve, Not Obstructive Disease. *Circulation*. 2017;135(6):566-77.

126. Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H., Siebert U., Ikeno F., van' t Veer M., et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *The New England journal of medicine*. 2009;360(3):213-24.

127. Travin M.I., Dessouki A., Cameron T., Heller G.V. Use of exercise technetium-99m sestamibi SPECT imaging to detect residual ischemia and for risk stratification after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1995;75(10):665-9.

128. van Nunen L.X., Zimmermann F.M., Tonino P.A., Barbato E., Baumbach A., Engstrom T., et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI

in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10006):1853-60.

129. Verberne H.J., Acampa W., Anagnostopoulos C., Ballinger J., Bengel F., De Bondt P., et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42(12):1929-40.

130. Villines T.C., Hulten E.A., Shaw L.J., Goyal M., Dunning A., Achenbach S., et al. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(24):2533-40.

131. Vitola J.V., Shaw L.J., Allam A.H., Orellana P., Peix A., Ellmann A., et al. Assessing the need for nuclear cardiology and other advanced cardiac imaging modalities in the developing world. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2009;16(6):956-61.

132. Wang M., Liu Y., Zhou X., Zhou J., Zhang H., Zhang Y. Coronary calcium score improves the estimation for pretest probability of obstructive coronary artery disease and avoids unnecessary testing in individuals at low extreme of traditional risk factor burden: validation and comparison of CONFIRM score and genders extended model. *BMC cardiovascular disorders*. 2018;18(1):176.

133. Williams B.A., Ladapo J.A., Merhige M.E. External validation of models for estimating pretest probability of coronary artery disease among individuals undergoing myocardial perfusion imaging. *International journal of cardiology*. 2015;182:534-40.

134. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V., 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). *European heart journal*. 2014;35(37):2541-619.

135. Wolk M.J., Bailey S.R., Doherty J.U., Douglas P.S., Hendel R.C., Kramer C.M., et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(4):380-406.
136. Zhang Y., Liu Y., Zhang H., Zhou J. Impact of sex-specific differences in calculating the pretest probability of obstructive coronary artery disease in symptomatic patients: a coronary computed tomographic angiography study. *Coronary artery disease*. 2019;30(2):124-30.
137. Zhou J., Liu Y., Huang L., Tan Y., Li X., Zhang H., et al. Validation and comparison of four models to calculate pretest probability of obstructive coronary artery disease in a Chinese population: A coronary computed tomographic angiography study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(4):317-23.
138. Zimmermann F.M., Ferrara A., Johnson N.P., van Nunen L.X., Escaned J., Albertsson P., et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *European heart journal*. 2015;36(45):3182-8.