



Радионуклидные методы исследования в диагностике микроваскулярной дисфункции при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий

Мальцева А. Н., Мочула А. В., Копьева К. В., Гракова Е. В., Завадовский К. В.

Необструктивное атеросклеротическое поражение коронарных артерий имеет в целом благоприятный прогноз, однако ряд работ свидетельствуют, что при отсутствии обструктивного атеросклероза нельзя полностью исключить риск развития таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как инфаркт миокарда, ишемический инсульт, внезапная сердечная смерть и декомпенсация хронической сердечной недостаточности, которые могут быть связаны с наличием микроваскулярной дисфункции (МД). Однако в связи с малым диаметром сосудов ни одна из используемых в клинической практике визуализирующих методик не позволяет оценить морфологические изменения на уровне микроциркуляторного русла. На сегодняшний день наиболее хорошо зарекомендовавшими себя методами оценки миокардиальной перфузии являются однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) миокарда. Возможность количественной оценки миокардиального кровотока и коронарного резерва позволяет ОФЭКТ и ПЭТ быть методами выбора для неинвазивной диагностики МД. Настоящий обзор посвящен современным данным о клинической значимости радионуклидной диагностики МД у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Ключевые слова: микроваскулярная дисфункция, необструктивное поражение коронарных артерий, миокардиальный кровоток, коронарный резерв, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Мальцева А. Н.* — аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Мочула А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X,

Копьева К. В. — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Завадовский К. В. — д.м.н., зав. лабораторией радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): maltseva.alina.93@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, ГХС — гиперхолестеринемия, ДОФЭКТ — динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, КР — коронарный резерв, ЛЖ — левый желудочек, МД — микроваскулярная дисфункция, МК — миокардиальный кровоток, МЦР — микроциркуляторное русло, НССС — неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, CZT — кадмий-цинк-теллуриды детекторы, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 26.10.2021

Рецензия получена 18.11.2021

Принята к публикации 25.11.2021



Для цитирования: Мальцева А. Н., Мочула А. В., Копьева К. В., Гракова Е. В., Завадовский К. В. Радионуклидные методы исследования в диагностике микроваскулярной дисфункции при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4746. doi:10.15829/1560-4071-2021-4746

Radionuclide imaging methods in the diagnosis of microvascular dysfunction in non-obstructive coronary artery disease

Maltseva A. N., Mochula A. V., Kopyeva K. V., Grakova E. V., Zavadovsky K. V.

Non-obstructive coronary artery disease is generally considered as a favorable type of pathology, however, a number of studies indicate that in non-obstructive atherosclerosis, the risk of such cardiovascular events as myocardial infarction, ischemic stroke, sudden cardiac death and decompensated heart failure cannot be completely ruled out. This may be due to microvascular dysfunction. However, due to the small diameter of vessels, none of the imaging techniques used in clinical practice makes it possible to assess microvascular morphology. To date, the most well-established methods for assessing myocardial perfusion are single-photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET). The ability to quantify myocardial blood flow and coronary flow reserve allows SPECT and PET to be the methods of choice for non-invasive diagnosis of microvascular dysfunction. This review is devoted to current data on the clinical significance of radionuclide diagnosis of microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease.

Keywords: microvascular dysfunction, non-obstructive coronary artery disease, myocardial blood flow, coronary reserve, single-photon emission computed tomography, myocardial positron emission tomography.

Relationships and Activities: none.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Maltseva A. N.* ORCID: 0000-0002-1311-0378, Mochula A. V. ORCID: 0000-0003-0883-466X, Kopyeva K. V. ORCID: 0000-0002-2285-6438, Grakova E. V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author: maltseva.alina.93@gmail.com

Received: 26.10.2021 **Revision Received:** 18.11.2021 **Accepted:** 25.11.2021

For citation: Maltseva A. N., Mochula A. V., Kopyeva K. V., Grakova E. V., Zavadovsky K. V. Radionuclide imaging methods in the diagnosis of microvascular dysfunction in non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4746. doi:10.15829/1560-4071-2021-4746

Необструктивное атеросклеротическое поражение (<50%) коронарных артерий (КА) считается в целом благоприятным признаком, однако ряд работ свидетельствует, что при отсутствии обструктивного атеросклероза нельзя полностью исключить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС): инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта, внезапной сердечной смерти и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1-3].

По данным проекта Women's Ischemia Syndrome Evaluation, частота наступления сердечной смерти у женщин в десятилетнем периоде наблюдения составляла 11% при необструктивном атеросклеротическом процессе и 6% на фоне неизменных КА [4]. Во многих регистрах документально подтверждено, что лечение пациентов с симптоматической необструктивной ишемической болезнью сердца (ИБС) является максимально затратным, что связано в основном с частыми госпитализациями по поводу прогрессирования стенокардии и декомпенсации ХСН [5, 6].

Предполагают, что у 2/3 пациентов с типичной стенокардией и подтвержденным отсутствием обструктивного атеросклероза, клиническое состояние может быть обусловлено нарушениями на уровне микроциркуляторного русла (МЦР) [7, 8].

В связи с малым диаметром сосудов ни одна из используемых в клинической практике визуализирующих методик не позволяет оценить морфологические изменения на уровне МЦР [9]. Однако на сегодняшний день имеются неинвазивные методы исследования, с помощью которых представляется возможным оценить состояние перфузии миокарда левого желудочка (ЛЖ). Наиболее хорошо зарекомендовавшими себя методами идентификации ишемии миокарда являются однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) миокарда [10]. Возможность количественной оценки миокардиального кровотока (МК) и коронарного резерва (КР) позволяет ПЭТ и ОФЭКТ быть методами выбора для неинвазивной диагностики микроваскулярной дисфункции (МД) [2].

Цель обзора

Представить современные данные о клинической значимости радионуклидной диагностики МД у пациентов с ИБС и необструктивным атеросклеротическим поражением КА.

Методы исследования

При подготовке литературного обзора были использованы базы данных PubMed, Web of Science, ScienceDirect, eLibrary. Поиск проводился среди работ, опубликованных с 2016 по 2021гг.

Использованные ключевые слова: coronary microcirculation, microvascular dysfunction, endothelial dysfunction, INOCA, nonobstructive coronary atherosclerosis, without obstructive coronary atherosclerosis, SPECT,

dynamic SPECT, PET, myocardial blood flow, myocardial flow reserve, coronary flow reserve, микроваскулярная дисфункция, эндотелиальная дисфункция, необструктивный атеросклероз КА.

Микроваскулярная дисфункция

МД — это клинический синдром, характеризующийся нарушением регуляции сосудистого тонуса на уровне МЦР [11]. Клинически это состояние проявляется болью и/или одышкой при физической нагрузке с отсутствием эффекта от приема нитрат-содержащих препаратов, т.к. их мишенью являются эпикардальные артерии [1, 7]. В связи с этим МД является в настоящее время мишенью для изменения образа жизни пациентов (диета, физические нагрузки) и назначения лекарственных препаратов (липид-снижающая терапия и др.) [8].

При МД имеет место дисбаланс между вазодилатационными и вазоконстрикторными механизмами регуляции сосудистой стенки, что инициирует развитие ишемического каскада [11]. Это характеризуется неспособностью сосудов расширяться и увеличивать МК для удовлетворения потребностей миокарда в кислороде [2, 3, 12].

Немаловажную роль в патогенезе МД играют факторы риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): дислипидемия, гиперхолестеринемия (ГХС), сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), ожирение, курение, гиподинамия, отягощенная наследственность по ССЗ [2, 12-14]. Кроме этого, причинами могут быть другие клинические состояния: стеноз аортального клапана (АК), хроническая болезнь почек (ХБП), хронические воспалительные и аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз и т.д.) [1, 14].

На сегодняшний день термин “микроваскулярная стенокардия” в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра относится к коду I20.8 “Другие формы стенокардии”. В последней версии рекомендаций Европейского общества кардиологов (2019г) термин “микрососудистая стенокардия” сохраняется в классификации возможных вариантов развития хронического коронарного синдрома [10].

В 2018г Coronary Vasomotion Disorders International Study Group опубликовали обновленные клинические критерии МД, которые включают в себя: 1. клинические симптомы, указывающие на ишемию миокарда; 2. объективное подтверждение ишемии миокарда; 3. отсутствие обструктивного атеросклеротического поражения КА и/или фракционный резерв кровотока >0,80; 4. подтверждение снижения МК и КР. Для постановки диагноза требуется наличие всех четырех критериев [9]. В 2020г Padró T, et al. представили новую версию клинической классификации МД в зависимости от тяжести ИБС, в которой

пациенты с необструктивным атеросклеротическим поражением КА вошли в группу с МД при хроническом коронарном синдроме [14].

Объективно ишемию подтверждают при проведении нагрузочных и фармакологических стресс-тестов следующими методиками: стресс-электрокардиография, стресс-эхокардиография (ЭхоКГ), стресс-магнитно-резонансная томография, радионуклидные методы исследования (ОФЭКТ и ПЭТ). При выполнении которых используются стресс-агенты (аденозинтрифосфат, аденозин, регаденозон и дипиридамола), способные в 3-4 раза увеличивать коронарный кровоток по механизму эндотелий-зависимой вазодилатации.

Для подтверждения четвертого критерия выполняют инвазивные методики, при использовании которых КР должен быть $\leq 2,0$, а индекс микрососудистого сопротивления > 25 [9, 12, 14]. Данный критерий является самым обсуждаемым в научном сообществе. Имеется ряд современных неинвазивных методов исследования, которые способны оценить состояние МК и КР, к ним относятся стресс-ЭхоКГ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ПЭТ, ОФЭКТ.

Значение ПЭТ и ОФЭКТ в диагностике МД

Метод ПЭТ является наиболее валидизированным, информативным и обоснованным, с точки зрения коронарной физиологии, в диагностике МД, т.к. позволяет получить количественные значения МК во время стресс-теста и в покое (в мл/мин/г), а также их отношение — КР [2, 10, 15]. КР отражает не только гемодинамическую значимость стенозов КА, но и состояние МЦР, позволяя оценить влияние диффузного атеросклеротического и необструктивного поражения на миокардиальную перфузию [2]. Значение ПЭТ в обследовании пациентов с МД и необструктивным атеросклеротическим поражением КА представлено в ряде обзоров и метаанализов [1, 7, 12, 14].

В одноцентровом исследовании ($n=1218$) Murthy VL, et al. было показано, что МД широко распространена у пациентов с подозрением на ИБС, а сниженный КР ($< 2,0$) по данным ПЭТ с рубидием-82 (^{82}Rb) выступает значимым предиктором развития таких НССС, как внезапная сердечная смерть, ИМ, поздняя реваскуляризация и госпитализация по поводу ХСН в течение периода наблюдения 1,3 (0,5; 2,3) года [5]. Дальнейшие работы этих авторов свидетельствуют, что нарушение глобального КР ($< 1,6$) связано с развитием НССС независимо от наличия обструктивного атеросклеротического процесса в КА и индекса коронарного кальция по шкале Агатстона [2].

Опубликованы многочисленные работы, демонстрирующие, что нарушения миокардиальной перфузии могут развиваться и при отсутствии обструктивного поражения КА, при диффузном необструктивном атеросклеротическом процессе или даже при неизме-

ненных КА [16-18]. Наличие стресс-индуцированной ишемии у таких пациентов может приводить к развитию диастолической дисфункции при сохраненной фракции выброса (ФВ) ЛЖ, и в дальнейшем к прогрессированию ХСН [17]. Crea F, et al. предположили, что в таком случае можно говорить о ключевой роли МД в развитии стенокардитических жалоб и стресс-индуцированных дефектов миокардиальной перфузии [16]. Однако стоит учитывать, что наличие МД и необструктивного атеросклеротического поражения коронарного русла не всегда могут проявляться наличием дефектов перфузии при полуколичественном анализе скинтиграфических изображений [19]. Это одна из главных причин сомнения в диагностических возможностях данного метода среди медицинского сообщества за последнее десятилетие [19]. Одним из ограничений стандартной перфузионной скинтиграфии миокарда является отсутствие возможности оценить конкретный вклад отдельных сосудистых отделов КА (артерии, преартериолы, артериолы) в генезе ишемии [20]. На сегодняшний день в клинической практике существует проблема с интерпретацией данных радионуклидных методов в клинических ситуациях, когда возможна недооценка выявленной ишемии [12, 20]. При наличии у пациентов с необструктивным поражением КА стресс-индуцированных дефектов перфузии, данную картину нельзя однозначно трактовать как ложноотрицательный результат. Такие лица требуют дообследования, т.к. есть вероятность установить наличие МД, которая в дальнейшем может привести к НССС [1].

Внедрение в клиническую практику гамма-камер нового поколения, оснащенных полупроводниковыми высокочувствительными кадмий-цинк-теллуридными детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride, CZT), позволило проводить динамическую ОФЭКТ (дОФЭКТ) подобно ПЭТ и получать количественные данные о глобальном и региональном МК и КР [21-23]. За последнее десятилетие проводился ряд работ, посвященных изучению состояния МК и КР, полученных методом CZT дОФЭКТ, в зависимости от тяжести атеросклеротического поражения сосудов: была показана высокая корреляция данных показателей с результатами ПЭТ, инвазивной коронароангиографией и фракционным резервом кровотока, что подтвердило высокую диагностическую точность CZT дОФЭКТ для идентификации гемодинамически значимых стенозов у пациентов с обструктивной формой ИБС [23-25].

Патологические состояния и синдромы, сопровождающиеся МД

Учитывая, что в патогенезе МД важную роль играют классические ФР развития ССЗ и ряд других клинических состояний, за последние 25 лет проводились исследования взаимосвязи показателей миокардиальной перфузии, МК и КР с необструктивным атеросклеротическим поражением КА, ХСН

Таблица 1

Краткие результаты исследований МД при различных патологических состояниях и синдромах

| Автор, год | Количество (n) и группы пациентов | Метод исследования | Результат |
|----------------------|---|--|---|
| Сергиенко, 2021 [26] | n=76 с факторами риска, без ИБС | ОФЭКТ с ^{99m} Tc-МИБИ | Индекс гетерогенности перфузии коррелировал с ЛНП, ИМТ, ОТ |
| Сергиенко, 2017 [27] | n=32 с семейной ГХС и ИБС, n=36 с семейной ГХС и без ИБС | ОФЭКТ с ^{99m} Tc-МИБИ | Индекс гетерогенности перфузии в покое коррелировал с ОХС и ЛНП |
| Pitkänen, 1999 [28] | n=21 с семейной ГХС, n=21 здоровые добровольцы | ПЭТ с ¹⁵ O-H ₂ O | Стресс-индуцированный МК был ниже у пациентов с ГХС |
| Yokoyama, 1996 [29] | n=11 с семейной ГХС, n=11 со вторичной ГХС, n=11 здоровые добровольцы | ПЭТ с ¹³ N-NH ₃ | Стресс-индуцированный МК и КР были ниже у пациентов с семейной ГХС |
| Kaufmann, 2000 [30] | n=19 с ОХС ≥6,5 ммоль/л, n=61 с ОХС <6,5 ммоль/л | ПЭТ с ¹⁵ O-H ₂ O | КР имел обратную отрицательную взаимосвязь с ЛНП у пациентов с ГХС |
| Ferenczi, 2021 [31] | n=75 с известной ИБС, n=75 без ИБС | CZT ОФЭКТ с ^{99m} Tc-тетрофосмином | МК в покое коррелировал с ОХС, ТГ, наличием СД, стресс-индуцированный МК с наличием СД |
| Сергиенко, 2017 [32] | n=60 с семейной ГХС и без ИБС. Период наблюдения: 11,7±0,6 мес. | ОФЭКТ с ^{99m} Tc-МИБИ | Миокардиальная перфузия ухудшалась у 35% пациентов, не принимающих розувастатин |
| Wielepp, 2005 [33] | n=26 с ГХС. Период наблюдения: 4,6±1,8 мес. | ПЭТ с ¹³ N-NH ₃ | Прием аторвастатина приводил к улучшению МК и КР на 15-30% |
| Iveskoski, 2007 [34] | n=25 с ГХС и принимающие статины, n=26 с ГХС и принимающие плацебо. Период наблюдения: 6 мес. | ПЭТ с ¹⁵ O-H ₂ O | Прием правастатина приводил к улучшению МК и КР на 15-30% |
| Gaudieri, 2021 [35] | n=136 с резистентной АГ, n=381 с контролируемой АГ. Период наблюдения: 38 мес. | ПЭТ с ⁸² Rb | Пациенты с резистентной АГ имели сниженные стресс-индуцированный МК и КР. КР выступал независимым предиктором НССС |
| Zellweger, 2017 [37] | n=400 с СД (87 с дефектами перфузии). Период наблюдения: 743±77 дней. | ОФЭКТ с ^{99m} Tc-сестамиби | СД выступал независимым предиктором нарушения миокардиальной перфузии |
| Murthy, 2012 [38] | n=1172 с СД и без ИБС, n=1611 без СД. Период наблюдения: 1,4 (0,7; 3,2) лет. | ПЭТ с ⁸² Rb | Пациенты с СД и без ИБС и сниженным КР (≤1,6) имели годовую сердечную смертность, аналогичную пациентам с ИБС без СД |
| Assante, 2021 [39] | n=451 с СД и без ИБС, n=451 без СД и ИБС. Период наблюдения: 44 (4; 106) мес. | ПЭТ с ⁸² Rb | Сниженный КР (<2,0) и ИМТ являлись выступали независимыми предикторами НССС |
| Bajaj, 2018 [41] | n=398 с ожирением и без ИБС. Период наблюдения: 5,6 (3,9; 7,1) лет | ПЭТ с ⁸² Rb или ¹³ N-NH ₃ | Сниженный КР (<1,7) был ассоциирован с высоким значением ИМТ и являлся независимым предиктором НССС |
| Gimelli, 2017 [17] | n=60 со стенозами КА 20-50%, n=135 с нормальными КА или стенозами <20% | CZT ОФЭКТ с ^{99m} Tc-тетрофосмином | Пациенты со стенозами 20-50% имели более выраженные стресс-индуцированные дефекты миокардиальной перфузии. Постстрессовая пиковая скорость наполнения обратно коррелировала с выраженностью стресс-индуцированных дефектов перфузии |
| Nitta, 2020 [43] | n=110 со стенозами <50% в стволе левой КА и <75% в КА | ОФЭКТ с ²⁰¹ Tl | Постстрессовая пиковая скорость наполнения обратно коррелировала с индексом ишемии и являлась независимым предиктором ишемии |
| Taqueti, 2017 [2] | n=140 женщин и n=189 мужчин с необструктивным атеросклерозом КА. Период наблюдения: 3,0 (1,7; 4,4) лет | ПЭТ с ⁸² Rb или ¹³ N-NH ₃ | Сниженный КР (<1,6) являлся независимым предиктором НССС у женщин |
| Zhou, 2020 [45] | n=155 с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ, n=39 с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ. Период наблюдения: 8,75 (4,56; 10,04) лет | ПЭТ с ⁸² Rb или ¹³ N-NH ₃ | КР и NT-proBNP имели обратную корреляционную связь |
| Taqueti, 2018 [46] | n=108 с КР <2,0, n=93 с КР ≥2,0. Период наблюдения: 4,1 (1,4; 6,6) лет | ПЭТ с ⁸² Rb или ¹³ N-NH ₃ | КР <1,8 был ассоциирован с высокой частотой госпитализаций по поводу ХСНсФВ |
| Bajaj, 2018 [47] | n=116 с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n=236 с СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м ² . Период наблюдения: 4,4 (1,2; 7,7) лет | ПЭТ с ⁸² Rb или ¹³ N-NH ₃ | Пациенты с ХБП 3 стадии и выше имели сниженные МК и КР, КР коррелировал с СКФ. КР <1,5 выступал независимым предиктором НССС |
| Zhou, 2021 [49] | n=43 со стенозом АК, n=43 без стеноза АК. Период наблюдения: 7,27 лет. | ПЭТ с ⁸² Rb или ¹³ N-NH ₃ | Снижение КР коррелировало тяжестью стенозирования АК. КР выступал независимым предиктором НССС |

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, ГХС — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, КР — коронарный резерв, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МК — миокардиальный кровоток, НССС — неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ОТ — объем талии, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ОХС — общий холестерин, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, CZT — кадмий-цинк-теллуриды детекторы, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

с сохраненной ФВ (ХСНсФВ), ХБП, ГХС, АГ, СД, ожирением и др. [1, 12-14]. В данном разделе обзора рассматривается влияние на МЦР каждого клинического состояния (табл. 1). Однако необходимо принимать во внимание, что в реальной клинической практике редко можно встретить наличие всего лишь одного ФР, и часто патофизиологическими причинами развития МД является сочетание патологий.

МД и ГХС

Считается, что еще до развития атеросклероза ГХС нарушает эндотелий-зависимую вазодилатацию за счет повышения активности аргиназы, увеличения продукции свободных радикалов и развития провоспалительной реакции, вследствие чего снижается биодоступность оксида азота [14].

На сегодняшний день данные о взаимосвязи между сцинтиграфическими показателями миокардиальной перфузии, МК, КР и характеристиками липидного спектра весьма противоречивы.

По данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ состояние миокардиальной перфузии у пациентов без установленного диагноза ИБС и наличием ГХС характеризуется визуально неравномерным накоплением радиофармпрепарата в миокарде ЛЖ без выраженных стресс-индуцированных дефектов [26, 27]. В таком случае стандартные индексы перфузионной сцинтиграфии миокарда могут не демонстрировать статистически значимых взаимосвязей с показателями липидного спектра. В этой связи было предложено использовать количественный индекс гетерогенности миокардиальной перфузии, который показал прямую корреляцию с уровнем общего холестерина и липопротеинов низкой плотности ($\rho=0,3-0,45$) [26, 27].

В ряде работ, выполненных на малых ($n=20-60$) выборках пациентов по оценке МК и КР, по данным ПЭТ, у пациентов с ГХС были получены неоднозначные результаты. В частности, в работах Pitkänen OP, et al. [28] и Yokoyama I, et al. [29] были описаны сниженные значения стресс-индуцированного МК при ГХС. При этом Kaufmann PA, et al. [30] описывают нормальными количественными данными ПЭТ при ГХС, хотя и указывают на наличие обратной корреляционной связи стресс-индуцированного МК с биохимическими показателями липидного спектра.

В работе с использованием метода СЗТ ОФЭКТ значения МК в покое имели корреляционные взаимосвязи с общим холестерином ($\rho=0,133$) и триглицеридами ($\rho=-0,09$) [31].

Особый интерес представляет оценка влияния липидснижающей терапии (статины и др.) на сцинтиграфические показатели МД, т.к. известно, что данная группа лекарственных препаратов улучшает функцию эндотелия сосудов. Более того, улучшение МД можно рассматривать как одну из мишеней и суррогатных конечных точек липидснижающей терапии [8].

Было показано, что через 1 год наблюдения миокардиальная перфузия, по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ, визуально ухудшалась только у 18% пациентов, которые принимали розувастатин (в дозировке 10-40 мг/сут.), vs 35% в группе не принимающих статины [32]. В небольших исследованиях, проведенных при помощи ПЭТ с ^{13}N -аммонием [33] и ^{15}O -водой [34], было показано, что прием 10-80 мг аторвастатина [33] или 40 мг правастатина [34] у пациентов с ГХС сопровождался улучшением МК и КР на 15-30%. Это открывает перспективы для диагностического контроля состояния МЦР радионуклидными методами у пациентов, принимающих липидснижающую терапию [33].

МД и АГ

Высокое артериальное давление (АД) вызывает ремоделирование и повышение сопротивления сосудов, что приводит к утолщению интимы и медианной стенки артерий как результат повышенного отложения коллагена и гипертрофии гладкомышечных клеток. Возрастающая гемодинамическая нагрузка приводит к разрежению МЦР, нарушению нормальной вазодилатации, уменьшению кровотока, вследствие чего происходит снижение КР [1]. Нарушения миокардиальной перфузии, МД, структурные изменения ЛЖ (гипертрофия, фиброз) лежат в основе патогенеза диастолической дисфункции, тем самым АГ является одной из основных причин развития ХСН [1].

В недавнем исследовании Gaudieri V, et al. было показано, что пациенты с резистентной АГ, даже при отсутствии стресс-индуцированной ишемии, имели статистически значимое снижение стресс-индуцированного МК и КР, по данным ПЭТ с ^{82}Rb , при сравнении с лицами с контролируемым течением АГ. При этом по уровню коронарного кальция группы значимо не различались [35]. По результатам проспективного наблюдения (38 мес.), сниженный КР оказался независимым предиктором НССС. Данное исследование подтверждает, что у пациентов с резистентной АГ развитие МД может быть связано с ремоделированием МЦР в связи с высоким АД и сужением просвета сосудов [35].

МД и СД

При СД гипергликемия способствует активации гликолиза, полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы за счет изменения активности ряда ферментов. Увеличение свободных радикалов ведет к оксидативному стрессу в клетках эндотелия и нарушению вазомоторной функции сосудов. Уменьшение синтеза NO-синтазы и снижение биодоступности NO — звенья патогенеза эндотелиальной дисфункции [36].

При обследовании асимптомных пациентов с СД было установлено, что независимыми факторами нарушения миокардиальной перфузии, по данным ОФЭКТ, являлись мужской пол, продолжительность СД, атеросклероз периферических артерий, курение,

повышенное систолическое АД и повышенное содержание N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [37].

В исследовании Murthy VL, et al. пациенты с СД и сниженным КР ($\leq 1,6$), по данным ПЭТ с ^{82}Rb , продемонстрировали годовую сердечную смертность, аналогичную пациентам с ИБС без СД — 2,8% и 2,0%, соответственно, при наблюдении в течение 1,4 (0,7; 3,2) лет [38]. Позже Assante R, et al. продемонстрировали, что пациенты с СД 2 типа, нормальной миокардиальной перфузией и необструктивным атеросклерозом КА в 27% случаев имели сниженный КР, по данным ПЭТ с ^{82}Rb , независимо от индекса коронарного кальция по шкале Агатстона. В свою очередь, сниженный КР ($< 2,0$), возраст и индекс массы тела (ИМТ) являлись независимыми предикторами развития НССС у данной группы больных [39]. Ferenczi P, et al. также выявили наличие корреляционных связей СД с показателями СЗТ ОФЭКТ: стресс-индуцированным МК ($\rho = -0,22$) и МК в покое ($\rho = -0,12$) [31].

МД и ожирение

В патогенезе ожирения имеет значение увеличение продукции адипоцитами провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли) и адипокинов (лептин, адипонектин, резистин, висфатин), что приводит к повышению уровня свободных радикалов и оксидативному стрессу. Системная воспалительная реакция влечет за собой повышенную активацию симпатической нервной системы, нарушение сосудистого тонуса и развитие эндотелиальной дисфункции [40].

В упомянутом выше исследовании Сергиенко И. В. и др. у пациентов без установленного диагноза ИБС и наличием ГХС индекс гетерогенности распределения радиофармпрепарата в миокарде ЛЖ, по данным ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, имел прямую корреляцию с ИМТ ($\rho = 0,43$) и объемом талии ($\rho = 0,4$) [26].

В одноцентровом исследовании ($n = 398$) пациентов с ожирением и без подтвержденной ИБС сниженный КР ($< 1,7$), по данным ПЭТ с ^{82}Rb или ^{13}N -аммонием, был ассоциирован с высоким значением ИМТ (≥ 30 кг/м²) и являлся сильным и самостоятельным предиктором НССС в период наблюдения 5,6 (3,9; 7,1) лет [41].

МД и курение

Курение вызывает нарушения эндотелиальной функции посредством высвобождения свободных радикалов и прооксидантных факторов, что ведет к развитию воспалительной реакции, оксидативному стрессу и нарушению функции Na^+/K^+ -АТФ-азы [42]. По данным разных авторов, несмотря на количественное содержание никотина в сигаретах, курение в любом случае вызывает значимое снижение КР по сравнению со здоровыми некурящими добровольцами [42]. По данным ПЭТ с ^{15}O -водой, бессимптомные курильщики могут иметь на 21% сниженный КР по сравнению с контрольной группой ($3,8 \pm 0,6$ vs $4,6 \pm 0,9$) [11].

МД и необструктивное атеросклеротическое поражение КА

В исследовании Gimelli A, et al. у пациентов со стенозами 20-50% отмечалось более гетерогенное распределение $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмина в миокарде ЛЖ и больше стресс-индуцированных дефектов миокардиальной перфузии (4 ± 4 vs 3 ± 3), по данным электрокардиографически-синхронизированной СЗТ ОФЭКТ, чем у группы с нормальными КА и стенозами $< 20\%$ [17]. Это свидетельствовало о наличии ишемии у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА. Стоит отметить, что по сравнению с контрольной группой, пациенты со стенозами 20-50% имели более низкие значения постстрессовой пиковой скорости наполнения (PFR): $2,5 \pm 0,9$ vs $2,9 \pm 0,8$, в условиях сохранной ФВ, которая, в свою очередь, обратно коррелировала с выраженностью стресс-индуцированных дефектов перфузии ($\rho = -0,36$) [17]. Тем самым можно предположить, что развитие диастолической дисфункции ЛЖ (ранняя стадия ишемического каскада), по данным ОФЭКТ, ассоциировано с необструктивным атеросклеротическим процессом в КА и может выступать ранним диагностическим критерием ИБС и значимым прогностическим фактором [17]. Похожие результаты были получены в исследовании Nitta K, et al. у пациентов с наличием ишемии, по данным ОФЭКТ, и со стенозами $< 50\%$ в стволе левой КА и $< 75\%$ в эпикардиальных артериях; при этом постстрессовая пиковая скорость наполнения обратно коррелировала с индексом ишемии ($\rho = -0,22$) и выступала независимым предиктором ишемии [43].

МД и ХСНсФВ

ХСНсФВ — это клинический синдром, включающий в себя типичные симптомы и объективные признаки ХСН на фоне сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) и повышения уровня NT-proBNP [44]. Кроме этого, обязательными критериями являются структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ или расширение левого предсердия) и/или диастолическая дисфункция, по данным ЭхоКГ [45].

В исследовании Taqueti VR, et al. при отсутствии стенозирующего атеросклероза КА, сниженный КР ($< 1,6$), определенный методом ПЭТ с ^{82}Rb или ^{13}N -аммонием, чаще встречался у женщин, по сравнению с мужчинами, 70,4% и 37,1%, соответственно. При этом у женщин со сниженным КР частота развития НССС была выше; авторы связывают это с наличием ФР, которые чаще встречались у женщин: ожирение, СД, АГ и ХСНсФВ [2].

В другом исследовании пациентов с ХСНсФВ были получены данные о наличии обратной (отрицательной) корреляционной связи между уровнем КР и NT-proBNP, $\rho = -0,29$ [45]. В данном исследовании наличие МД (КР $< 1,8$), по данным ПЭТ, структурных изменений сердца (гипертрофия ЛЖ) и диастолической дисфункции, по данным ЭхоКГ, было ассоци-

ировано с высокой частотой госпитализаций по поводу ХСН и ухудшало прогноз при отсутствии обращений в медицинские учреждения [45, 46]. Стоит отметить, что это имело значение у группы пациентов с адаптивным ремоделированием ЛЖ, подтверждающая прогностическую роль показателей ПЭТ до развития дезадаптивных нарушений [45].

МД и ХБП

ХБП — это клинический синдром, характеризующийся наличием признаков нефропатии и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Предполагают, что нарушения функции почек ведут к активации ренин-ангиотензиновой системы, вследствие чего прогрессирует АГ, которая инициирует структурные и функциональные изменения ЛЖ и развитие ХСН [1].

В одноцентровом исследовании Vajaj NS, et al. (n=352) было показано, что пациенты с ХБП (3 стадии и выше, СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и без явной ишемии миокарда (стресс-индуцированный дефект перфузии ≤2 баллов) имели сниженные значения стресс-индуцированного МК 1,7 (1,2; 2,2) мл/мин/г и КР 1,5 (1,3; 2,1) по данным ПЭТ с ⁸²Rb или ¹³N-аммонием. При этом КР прямо коррелировал с СКФ (ρ=0,26) [47]. Возможно, в патогенезе МД при ХБП играет роль развитие диастолической и систолической дисфункции ЛЖ, т.к. у пациентов с низким КР, по данным ЭхоКГ, чаще наблюдались нарушения, а высокий уровень NT-proBNP имел отрицательную обратную взаимосвязь с КР (ρ=-0,34) и подтверждал наличие ХСН [47].

В недавнем метаанализе, включающем 16 работ, Cantoni V, et al. показали, что пациенты с ХБП, имеющие нарушения миокардиальной перфузии по данным ОФЭКТ, характеризуются более высокой частотой развития НССС — 2,37 (1,63; 3,47) [48]. Согласно результатам метаанализа, на протяжении периода наблюдения 4,4 (1,2; 7,7) года у пациентов с ХБП (3 стадии и выше, СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) чаще развивались такие осложнения, как внезапная сердечная смерть (7%) и прогрессирование ХСН (6,2%), чем острый ИМ (1,1%). При ХБП частота развития всех НССС была выше, чем у пациентов с СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м²: 3%, 1,7%, 0,9%, соответственно. При этом показатель КР <1,5 в наибольшей степени был ассоциирован с развитием НССС [47].

Литература/References

1. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, et al. Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med*. 2020;9(9):2880. doi:10.3390/jcm9092880.
2. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023266.
3. Herscovici R, Sedlak T, Wei J, et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What Is the Risk? *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e008868. doi:10.1161/JAHA.118.008868.
4. Kenkre TS, Malhotra P, Johnson BD, et al. Ten-year mortality in the WISE study (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(12):e003863. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003863.
5. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014;129(24):2518-27. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.
6. Elgendy IY, Pepine CJ. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Is Ischemia Due to Coronary Microvascular Dysfunction a Mechanistic Factor? *Am J Med*. 2019;132(6):692-7. doi:10.1016/j.amjmed.2018.12.038.
7. Schindler TH, Dilsizian V. Coronary Microvascular Dysfunction: Clinical Considerations and Noninvasive Diagnosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1):140-55. doi:10.1016/j.jcmg.2018.11.036.
8. Ford TJ, Ong P, Sechtem U, et al. Assessment of Vascular Dysfunction in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease: Why, How, and When. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(16):1847-64. doi:10.1016/j.jcin.2020.05.052.

МД и стеноз АК

У 40% пациентов со стенозами АК могут наблюдаться симптомы ИБС на фоне отсутствия атеросклеротического поражения КА. В этом случае сужение АК влечет за собой развитие компенсаторной гипертрофии ЛЖ. Падение давления на клапане приводит к увеличению давления диастолического наполнения ЛЖ и его замедленному расслаблению, это сокращает время коронарного наполнения и вызывает разрежение капиллярного русла, что ведет к снижению КР, тем самым к МД [1].

В исследовании МЦР у пациентов (n=43) с различной степенью стенозов АК без признаков ИБС было показано, что снижение КР, по данным ПЭТ с ⁸²Rb или ¹³N-аммонием, коррелирует с тяжестью стенозирования, степенью ремоделирования ЛЖ и глобальной продольной деформацией ЛЖ (признак систолической дисфункции), по данным ЭхоКГ. При наблюдении в течение 7,27 лет КР являлся независимым предиктором развития НССС (58% из них — внезапная смерть). Так как частота НССС среди пациентов со сниженным КР и нормальным значением показателя глобальной продольной деформации ЛЖ была высокой, авторы предположили, что КР является наиболее ранним маркером развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ [49].

Заключение

МД имеет место у пациентов с классическими ФР ССЗ на фоне необструктивного атеросклеротического поражения КА. Данное клиническое состояние длительное время характеризуется стабильным течением, но также может приводить к НССС. Радионуклидные методы исследования МД открывают возможности для проведения в будущем многоцентровых клинических исследований для оценки сцинтиграфических показателей на доклиническом этапе, в динамике лечения и влияния лекарственных препаратов, а также для стратификации рисков развития НССС у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

9. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol.* 2018;250:16-20. doi:10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
10. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
11. Feher A, Sinusas AJ. Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:e006427. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.006427.
12. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(21):2625-41. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.042.
13. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, et al. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1445-53. doi:10.1016/j.jcin.2015.06.017.
14. Padró T, Vilahur G, Badimon L. Dyslipidemias and Microcirculation. *Curr Pharm Des.* 2018;24(25):2921-6. doi:10.2174/1381612824666180702154129.
15. Ryzhkova DV, Salakhova AR. Technical advances and clinical application of cardiac positron emission tomography for myocardial perfusion assessment as a stand alone technique and having been integrated in the hybrid imaging systems. *Translational Medicine.* 2015;2(5):113-22. (In Russ.) Рыжкова Д. В., Салахова А. Р. Технические основы и клиническое применение позитронной эмиссионной томографии для оценки перфузии миокарда как самостоятельной процедуры и в составе гибридных систем. *Трансляционная медицина.* 2015;2(5):113-22.
16. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: An update. *Eur Heart J.* 2014;35:1101-11. doi:10.1093/eurheartj/ehs13.
17. Gimelli A, Liga R, Pasanisi EM, et al. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary lesion: The role of poststress diastolic dysfunction in detecting early coronary atherosclerosis. *J Nucl Cardiol.* 2017;24(5):1542-50. doi:10.1007/s12350-016-0456-9.
18. Zavadovsky KV, Maltseva AN, Grakova EV, et al. Relationships between myocardial perfusion abnormalities and integrated indices of atherosclerotic burden: clinical impact of combined anatomic-functional evaluation. *Russian Open Medical Journal.* 2020;9(1):e0105. doi:10.15275/ru/omj.2020.0105.
19. Liga R, Gimelli A. Dynamic ultrafast CZT imaging: Time for a paradigm change in myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2020. doi:10.1007/s12350-020-02051-1.
20. Neglia D, Liga R. Myocardial ischemia without obstructive CAD: there is more than meets the eye! *J Nucl Cardiol.* 2018;25(5):1770-3. doi:10.1007/s12350-017-0923-y.
21. Mochula AV, Maltseva AN, Shipulin VV, et al. Evaluation of myocardial blood flow and coronary flow reserve — the physiological foundation and clinical significance of myocardial perfusion scintigraphy in the examination of patients with chronic coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(2):3649. (In Russ.) Мочула А. В., Мальцева А. Н., Шипулин В. В. и др. Оценка миокардиального кровотока и резерва — физиологические основы и клиническое значение перфузионной скинтиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(2):3649. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3649.
22. Mochula AV, Maltseva AN, Zavadovsky KV. Modern scintigraphic methods for assessing myocardial blood flow and reserve. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021;20(1):178-89. (In Russ.) Мочула А. В., Мальцева А. Н., Завадовский К. В. Современные скинтиграфические методы оценки миокардиального кровотока и резерва. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021;20(1):178-89. doi:10.20538/1682-0363-2021-1-178-189.
23. Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The current status of CZT SPECT myocardial blood flow and reserve assessment: Tips and tricks. *J Nucl Cardiol.* 2021. doi:10.1007/s12350-021-02620-y.
24. Zavadovsky KV, Mochula AV, Boshchenko AA, et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(1):249-59. doi:10.1007/s12350-019-01678-z.
25. Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The diagnostic value of SPECT CZT quantitative myocardial blood flow in high-risk patients. *J Nucl Cardiol.* 2020. doi:10.1007/s12350-020-02395-8.
26. Sergienko VB, Ansheles AA, Sergienko IV, et al. Relationship of obesity, low-density lipoprotein cholesterol and myocardial perfusion in patients with risk factors and without atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(2):2734. (In Russ.) Сергиенко В. Б., Аншелес А. А., Сергиенко И. В. и др. Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(2):2734. doi:10.15829/1728-8800-2021-2734.
27. Sergienko IV, Kurbanismailova PM, Sergienko VB. Myocardium perfusion assessed by single-photon emission tomography in patients with various probabilities of family hypercholesterolemia. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2017;12(4):52-7. (In Russ.) Сергиенко И. В., Курбанисмаилова П. М., Сергиенко В. Б. Особенности перфузии миокарда по данным одnofотонной эмиссионной томографии у пациентов с различной вероятностью диагноза семейной гиперхолестеринемии. *Кардиологический вестник.* 2017;12(4):52-7.
28. Pitkänen OP, Nuutila P, Raitakari OT, et al. Coronary flow reserve in young men with familial combined hyperlipidemia. *Circulation.* 1999;99(13):1678-84. doi:10.1161/01.cir.99.13.1678.
29. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, et al. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation.* 1996;94:3232-8. doi:10.1161/01.CIR.94.12.3232.
30. Kaufmann PA, Gneccchi-Ruscione T, Schäfers KP, et al. Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(1):103-9. doi:10.1016/s0735-1097(00)00697-5.
31. Ferenczi P, Couffignal T, Mamou A, et al. Myocardial blood flows and reserves on solid state camera: Correlations with coronary history and cardiovascular risk factors. *J Nucl Cardiol.* 2021. doi:10.1007/s12350-021-02659-x.
32. Sergienko IV, Martirosyan LA. Left ventricular myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia during statin therapy. *Journal of atherosclerosis and dyslipidemias.* 2017;2(27):38-47. (In Russ.) Сергиенко И. В., Мартиросян Л. А. Перфузия миокарда левого желудочка у больных с гиперхолестеринемией на фоне терапии статинами. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017;2(27):38-47.
33. Wielepp P, Baller D, Gleichmann U, et al. Beneficial effects of atorvastatin on myocardial regions with initially low vasodilatory capacity at various stages of coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(12):1371-7. doi:10.1007/s00259-005-1828-6.
34. Iiveskoski E, Lehtimäki T, Laaksonen R, et al. Improvement of myocardial blood flow by lipid-lowering therapy with pravastatin is modulated by apolipoprotein E genotype. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(7):723-34. doi:10.1080/00365510701297472.
35. Gaudieri V, Mannarino T, Zampella E, et al. Prognostic value of coronary vascular dysfunction assessed by rubidium-82 PET/CT imaging in patients with resistant hypertension without overt coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021. doi:10.1007/s00259-021-05239-w.
36. Popyhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD, et al. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):47-55. (In Russ.) Попыхова Э. Б., Степанова Т. В., Лагутина Д. Д. и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. *Проблемы эндокринологии.* 2020;66(1):47-55. doi:10.14341/probl12212.
37. Zellweger MJ, Haaf P, Maraun M, et al. Predictors and prognostic impact of silent coronary artery disease in asymptomatic high-risk patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 2017;244:37-42. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.069.
38. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Association Between Coronary Vascular Dysfunction and Cardiac Mortality in Patients with and Without Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2012;126(15):1858-68. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120402.
39. Assante R, Mainolfi CG, Zampella E, et al. Relation between myocardial blood flow and cardiac events in diabetic patients with suspected coronary artery disease and normal myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2021. doi:10.1007/s12350-021-02533-w.
40. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017;376(3):254-66. doi:10.1056/NEJMr1514009.
41. Bajaj NS, Osborne MT, Gupta A, et al. Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiovascular Risk in Obese Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(7):707-17. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.049.
42. Jalali Z, Khademalhosseini M, Soltani N, et al. Smoking, alcohol and opioids effect on coronary microcirculation: an update overview. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):185. doi:10.1186/s12872-021-01990-y.
43. Nitta K, Kurisu S, Sumimoto Y, et al. Diagnostic value of peak filling rate derived from ECG-gated myocardial perfusion SPECT for detecting myocardial ischaemia in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Acta Cardiol.* 2020;75(1):37-41. doi:10.1080/000015385.2018.1544698.
44. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ejhf.592.
45. Zhou W, Brown JM, Bajaj NS, et al. Hypertensive coronary microvascular dysfunction: a subclinical marker of end organ damage and heart failure. *Eur Heart J.* 2020;41(25):2366-75. doi:10.1093/eurheartj/ehaa191.
46. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2018;39(10):840-9. doi:10.1093/eurheartj/ehx721.
47. Bajaj NS, Singh A, Zhou W, et al. Coronary Microvascular Dysfunction, Left Ventricular Remodeling, and Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Impairment. *Circulation.* 2020;141(1):21-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043916.
48. Cantoni V, Green R, Acampa W, et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol.* 2021. doi:10.1007/s12350-020-02449-x.
49. Zhou W, Bajaj N, Gupta A, et al. Coronary microvascular dysfunction, left ventricular remodeling, and clinical outcomes in aortic stenosis. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(2):579-88. doi:10.1007/s12350-019-01706-y.