

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОСТОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АРЗУМАНЯН  
ЭМИЛЬ АЛЬБЕРТОВИЧ

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ СТЕНОТИЧЕСКИХ  
ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ С ПОМОЩЬЮ ТРЕХМЕРНОЙ  
СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ  
В РЕАЛЬНОМ МАСШТАБЕ ВРЕМЕНИ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Неласов Николай Юлианович

Ростов-на-Дону

2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	6
ВВЕДЕНИЕ .....	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	17
1.1 Стресс-эхокардиография с вазодилататорами в выявлении индуцированной миокардиальной ишемии .....	17
1.2 Трехмерная эхокардиография левого желудочка у пациентов с ИБС ....	24
1.3 Продольная деформация миокарда левого желудочка у больных ИБС .	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	32
2.1 Принципы и механизмы разработки новой методики проведения трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом .....	32
2.1.1 Возрастные и гендерные характеристики лиц, включенных в исследование .....	32
2.1.2 Дизайн исследования .....	34
2.1.3 Отбор лиц в исследование .....	35
2.1.4 Клиническая характеристика обследуемых с ИБС .....	36
2.1.5 Данные лабораторных и инструментальных показателей у обследуемых с ИБС .....	38
2.1.6 Данные коронароангиографии у пациентов с ИБС .....	40
2.1.7 Регистрация показателей продольной деформации левого желудочка с помощью программы трехмерного пространственного спекл-трекинга и автоматизированной визуализации функции сердца во время СЭхоКГ .....	43
2.1.8 Тестирование нового алгоритма .....	49
2.1.9 Разработка нормативных значений глобальной и сегментарно ПДЛЖ .....	50
2.1.10 Оценка воспроизводимости модифицированной методики 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ .....	50
2.1.11 Хронометраж новой методики 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ .....	50

2.1.12 Принципы формирования заключения по проведенной нагрузочной пробе с АТФ .....	51
2.2 Анализ результативности 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ в выявлении симптом-связанных коронарных артерий .....	51
2.3 Статистический анализ .....	53
2.3.1 Определение объема выборки по данным пилотного исследования .....	53
2.3.2 Принципы и методы статистической обработки материала .....	55
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА НОВОГО АЛГОРИТМА СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ .....	57
3.1 Выявление и анализ факторов, влияющих на проведение СЭхоКГ с АТФ .....	57
3.1.1 Определение показаний к выполнению СЭхоКГ с АТФ .....	58
3.1.2 Определение противопоказаний к пробе с АТФ .....	58
3.1.3 Подготовка СЭхоКГ с АТФ .....	59
3.1.4 Организация взаимодействия с пациентом во время пробы .....	59
3.1.5 Начальная дозировка препарата .....	60
3.1.6 Критерии достижения субмаксимальной вазодилатации коронарного русла .....	60
3.1.7 Уровни повышения дозировки препарата .....	61
3.1.8 Регистрация ЭхоКГ параметров .....	61
3.1.9 Купирование осложнений .....	62
3.1.10 Сопутствующие эффекты .....	63
3.2 Новый алгоритм СЭхоКГ с АТФ .....	63
3.3 Тестирование нового алгоритма .....	65
3.3.1 Оценка частоты достижения фазы субмаксимального расширения артериального коронарного русла (субмаксимальной миокардиальной гиперемии) .....	65

3.3.2 Анализ частоты случаев необходимости повышения дозы АТФ для достижения состояния субмаксимальной дилатации артериального коронарного русла .....	68
3.3.3 Анализ частоты развития осложнений при введении АТФ .....	68
3.3.4 Анализ частоты развития «малых» побочных эффектов на введение АТФ .....	69
3.3.5 Оценка приемлемости зарегистрированных эхо-данных для последующего анализа .....	70
3.3.6 Хронометраж нагрузочной пробы .....	70
3.3.7 Оценка воспроизводимости повторных измерений глобальной и сегментарной ПДЛЖ при измерении одним и двумя специалистами .....	73
3.4 Разработка нормативных показателей методики 4D СЭхоКГ с АТФ + ПДЛЖ .....	82
<b>ГЛАВА 4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ СТЕНОЗОВ И ОККЛЮЗИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДИКИ ТРЕХМЕРНОЙ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ В РЕАЛЬНОМ МАСШТАБЕ ВРЕМЕНИ И ОЦЕНКОЙ ПРОДОЛЬНОЙ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА .....</b>	
4.1 Основные приемы обнаружения ишемии миокарда левого желудочка при трансторакальной стресс-эхокардиографии .....	87
4.2 Методология обнаружения появления и усиления нарушений продольной деформации миокарда левого желудочка во время трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом .....	88
4.3 Анализ результативности новой нагрузочной пробы с АТФ у больных ИБС при использовании различных диагностических критериев .....	90
4.4 Эффективность выявления индуцированной ишемии миокарда левого желудочка у больных ИБС при визуальном контроле локальной сократимости и оценке сегментарной продольной деформации левого	

желудочка.....	93
4.5 Выявление симптом-связанных коронарных артерий у больных ИБС во время трехмерной эхокардиографии с аденозинтрифосфатом при визуальном контроле локальной сократимости миокарда левого желудочка и анализе его продольной сегментарной деформации .....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	104
ВЫВОДЫ .....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	115
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	117
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	140

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

АТФ – аденозинтрифосфат

ДИ – доверительный интервал

ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь огибающей ветви левой коронарной артерии

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КАГ – коронароангиография

ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ОВ – огибающая ветвь левой коронарной артерии

ОФЭКТ – динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда

ОШ – оценка шансов

ПДЛЖ – продольная деформация миокарда левого желудочка

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПКА – правая коронарная артерия

ПКТ – перфузионная компьютерная томография коронарного русла

ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии

ПМРТ – перфузионная магнитно-резонансная томография коронарного русла

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РостГМУ – Ростовский государственный медицинский университет

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СЭхоКГ – стресс-эхокардиография

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Ч – чувствительность

ЧКВ – чрескожное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

AFI – технология автоматизированной визуализации функции сердца

АТР – adenosine triphosphate

4D СЭхоКГ – трехмерная реконструкция ЛЖ в реальном масштабе времени во время стресс-эхокардиографии

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В структуре смертности от сердечно-сосудистой патологии большая часть фатальных исходов обусловлены ишемической болезнью сердца (ИБС) (Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации, 2020; Шляхто Е. В., 2015; Government Gazette, 2019). Как отметил академик Е. В. Шляхто, даже во время пандемии COVID-19 в первые полгода от ИБС умерло в 17 раз больше россиян, чем заболевших ковидом (ВШОУЗ, 2021).

Ранняя диагностика и своевременное лечение ИБС могут существенно улучшить качество жизни пациентов и их прогноз жизни. В связи с этим, разработка новых, более совершенных методов диагностики и лечения ИБС, имеет приоритетное значение (Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., 2011; Овчинников А.Г. и соавт., 2020; Fihn S. et al., 2012; Montalescot G. et al., 2013).

В настоящее время методы хирургической/эндоваскулярной реваскуляризации миокарда заняли лидирующие позиции в лечении ИБС (Комаров Р.Н. и соавт., 2020; Neumann F. et al., 2019; Windecker S. et al., 2014). У пациентов с уже установленным диагнозом ИБС, подтвержденным при коронароангиографии (КАГ), при решения вопроса о целесообразности и тактике хирургической/эндоваскулярной реваскуляризации неизбежно возникает необходимость оценки функциональной значимости обнаруженных ангиографически гемодинамически значимых стенозов и окклюзий коронарных артерий (идентификация симптом-зависимых/связанных артерий), особенно при многососудистых поражениях (Mann D.L. et al., 2015; Sidhu M.S. et al., 2013). Для решения этого вопроса может быть использован целый ряд стресс-методов визуализации с фармакологической нагрузкой: анализ коронарного и фракционного коронарного резерва, динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОФЭКТ), перфузионная компьютерная (ПКТ) и магнитно-резонансная томография (ПМРТ) коронарного русла, позитрон-



но-эмиссионная томография (ПЭТ) (Гогниева Д.Г. и соавт., 2020; Карпова И. Е. и соавт., 2013; Курбатов В.П. и соавт., 2012; Мочула А. В. и соавт, 2016; Balfour, P.C.Jr. et al., 2017; Branch K. et al., 2017; De Jong M.C. et al., 2012; Leone, A.M. et al., 2012; Hendel R. et al., 2016; Miyagawa M. et al., 2016; Qayyum A., et al., 2017). Однако указанные методики по выявление симптом-зависимых коронарных артерий являются весьма дорогостоящими, часть из них носит инвазивный характер, а часть связана с лучевой нагрузкой на пациента. Поэтому поиск более простых, экономичных и безопасных приемов обнаружения симптом-зависимых коронарных артерий является весьма актуальным.

### Степень разработанности темы

Альтернативным более экономичным, безопасным, но не менее точным методом выявления симптом-связанных коронарных артерий (по зонам стресс-индуцированной ишемии), является стресс-эхокардиография (СЭхоКГ) с вазодилататорами (аденозин и дипиридамолом) (Picano E. et al, 2020; Sicari R. et al., 2009). Но, к сожалению, эти препараты в связи с санкционной политикой западных стран в Российской Федерации в настоящее время недоступны.

Заменителем аденозина в нагрузочных пробах может стать аденозин-трифосфат (АТФ) (Минасян А. А. и соавт., 2020; Gunji K. et al., 2015; Harada M. et al., 1998; Li W. et al., 2013), однако ни одной отечественной публикации о возможности применения этого вазодилататора при СЭхоКГ (поиск научных работ в базах данных eLibrary.ru, Medline/PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey с использованием ключевых слов «стресс-эхокардиография», «аденозинтрифосфат», «АТФ» / «stress-Echo», «adenosine triphosphate», «АТР») нами не обнаружено.

В публикациях по выполнению нагрузочных проб с аденозином и АТФ рекомендуют один и тот же подход – монотонное в/в введение АТФ в дозе 140–160 мкг/кг/мин с регистрацией необходимых показателей через 1–5 мин от начала пробы и без учета уровня АД в момент их регистрации (Cho S.G. et al., 2019;

Maqaryus A.N. et al., 2020; Fukai T. et al., 1995; He Q. et al., 2002). Но при таком способе введения стресс-агента состояния субмаксимального расширения коронарных артерий (субмаксимальная миокардиальная гиперемия), возникающего при устойчивом понижении уровня систолического артериального давления (САД), у 1/5 обследуемых достичь не удастся, что неизбежно сказывается на точности получаемых результатов (De Bruyne V. et al., 2003; Jeremias A. et al., 2000; Wilson R.F. et al., 1990). Выходом из этой ситуации может стать увеличение дозы АТФ у пациентов с неадекватным гемодинамическим ответом (отсутствием снижения САД), как это было продемонстрировано в исследовании с ПМРТ (Brown L.A.E. et al., 2021; Karamitsos T.D. et al., 2010).

В СЭхоКГ традиционным критерием выявления зон ишемии является визуальное обнаружение новых или расширение границ исходных зон гипокинезии/акинезии миокарда. В последние годы в ЭхоКГ предложен новый, более чувствительный метод идентификации зон ишемии – анализ процессов продольной деформации миокарда левого желудочка (ПДЛЖ) на основе применения методики тканевого следа (Алехин М.Н., 2012, 2017, 2020; Андреева А.Е. и соавт., 2010; Бобров А. Л., 2020; Бобров А.Л., Бобров Л.Л., 2014; Бранд Я.Б. и соавт., 2018; Гиляров М.Ю. и соавт., 2014; Карев Е. А. и соавт, 2020; Collier P. et al., 2017; Gorcsan J.3rd et al., 2011; Liou K. et al., 2016; Smiseth O.A. et al., 2016). Однако возможности применения этой методики в СЭхоКГ для оценки функциональной значимости поражений коронарного русла у больных ИБС изучены недостаточно.

Важным достижением ЭхоКГ последних лет стало внедрение в диагностическую практику у больных ИБС новой методики трехмерной реконструкции ЛЖ в реальном масштабе времени (4D СЭхоКГ) для оценки функции ЛЖ (Крикунов П.В. и соавт., 2018; Новиков В., Новикова Т., 2020; Lang R.M. et al., 2015; Buccheri S. et al., 2015; Wu V.C. et al., 2017). Но лишь единичные работы посвящены изучению вопросов выявления ишемии и применения анализа деформации миокарда ЛЖ при использовании этой методики (Badano, L.P. et al., 2010; Crosby J. et al., 2009; Cusmà-Piccione M. et al., 2015; D'Andrea A. et al., 2020;

Parker K. M. et al., 2015). Все вышесказанное и определило цель и задачи нашего исследования.

### Цель исследования

Оценить возможность применения 4D СЭхоКГ с АТФ и анализом ПДЛЖ для определения функциональной значимости стенотических поражений коронарных артерий.

### Задачи исследования

1. Разработать новую диагностическую методику 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ, предусматривающую возможность ступенеобразного увеличения дозировки стресс-агента.

2. Протестировать новую методику 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ: оценить вероятность достижения стадии субмаксимального расширения коронарных артерий, возникновения осложнений, появления «малых» побочных эффектов, проанализировать приемлемость записанных динамических объемных эходанных для последующего автоматизированного анализа, изучить воспроизводимость методики, выполнить хронометраж нагрузочной пробы.

3. Определить нормативные значения глобальной и сегментарной ПДЛЖ при выполнении этой методики.

4. Изучить диагностическое значение новой методики в выявлении стресс-индуцированной ишемии и проанализировать в сравнительном аспекте ее эффективность в выявлении симптом-связанных коронарных артерий у больных ИБС при традиционной визуальной оценке локальной сократимости ЛЖ, визуальной оценке цветового кодирования ПДЛЖ миокарда и пошаговом сравнении сегментарных цифровых значений ПДЛЖ.

## Научная новизна

Впервые разработан эффективный и безопасный алгоритм СЭхоКГ с АТФ, предусматривающий возможность ступенеобразного повышения дозы стресс-агента с целью достижения стадии субмаксимального расширения коронарного русла.

Впервые определены нормативные значения глобальной и сегментарной ПДЛЖ при выполнении методики 4D СЭхоКГ с АТФ и применении технологии автоматизированной обработки объемного пула эхо-данных.

Продемонстрировано, что, используя новую нагрузочную пробу с интегративным учетом клинических и инструментальных критериев диагностики индуцированной во время стресс-теста ишемии, результативность пробы в выявлении миокардиальной ишемии составляет 90,6%.

Установлено, что применение новой методики 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ позволяет повысить точность оценки функциональной значимости стенотических и окклюзионных поражений коронарных артерий.

Научная новизна работы подтверждается патентом на изобретение Российской Федерации № 2688441 от 21.05.2019 г.

## Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработанный ступенчатообразный алгоритм введения АТФ позволяет минимизировать число случаев с неадекватной миокардиальной гиперемией и повысить надежность результатов нагрузочной пробы с вазодилататором.

Анализ возникающих во время нагрузочной пробы осложнений и побочных эффектов демонстрирует, что алгоритм 4D СЭхоКГ с введением АТФ в возрастающих дозах безопасен в использовании и легко переносится пациентами.

Установлено, что при использовании вновь созданного алгоритма 4D СЭхоКГ во всех случаях удается записать приемлемые для последующей обработки объемные видеоклипы.

Показано, что анализ ПДЛЖ во время нагрузочных проб позволяет обнаружить зоны скрытой ишемии миокарда и, соответственно, выявить симптом-зависимые коронарные артерии достоверно чаще, чем при стандартной визуальной оценке сократимости миокарда ЛЖ.

Результаты диссертационной работы могут быть предложены для практического применения в работе кардиологических и кардиохирургических отделений больниц, их можно включать в рабочие программы для подготовки врачей ультразвуковой диагностики, кардиологов, кардиохирургов, ординаторов и аспирантов.

Новый протокол интракубитальной инфузии АТФ может быть рекомендован для тестирования и в других визуализирующих методиках оценки сократимости и перфузии миокарда: ОФЭКТ, ПКТ, ПМРТ, ПЭТ.

#### Методология и методы исследования

Методология, примененная в диссертации, основана на теоретических и практических аспектах лучевой диагностики, кардиологии и кардиохирургии, которые включали основные принципы диагностики тяжести поражения коронарного русла при ИБС. Применялся общий сравнительно-сопоставительный научный метод, а также частные научные методы – клинические, инструментальные, статистические.

Предмет исследования – динамика клинических проявлений, ЭКГ кривых, ЭхоКГ данных в В-режиме и в режиме автоматизированного анализа ПДЛЖ при проведении 4D СЭхоКГ с АТФ.

Объект исследования – здоровые лица и больные ИБС с одно- и много-сосудистым характером поражения коронарных артерий.

## Положения, выносимые на защиту

1. При использовании нового алгоритма введения АТФ в возрастающих дозах во всех случаях удается: а) достигнуть состояния субмаксимального расширения коронарных артерий, б) записать объемные эхо-данные, приемлемые для последующей обработки.
2. Модифицированный алгоритм введения АТФ вовремя СЭхоКГ безопасен в использовании и легко переносится пациентами.
3. Применение новой методики позволяет: а) в 90,6% выявить зоны стресс-индуцированной ишемии у больных ИБС (референтный метод – данные КАГ), б) достоверно в 2,0 раза повысить частоту идентификации симптом-связанных коронарных артерий при использовании визуальной оценки цветового кодирования полярных диаграмм, и в 2,2 раза – при пошаговом сегментарном анализе по сравнению с традиционной ЭхоКГ методикой визуальной оценки локальной сократимости миокарда.

## Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом материала, позволяющим сделать статистически достоверные выводы, наличием четко структурированного первичного материала и продуманным применением математического аппарата для статистической обработки. Результаты исследования подтверждены представленными цифровыми табличными выкладками и графическими статистическими иллюстрациями.

Этический комитет ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России одобрил проведение исследования 28 февраля 2019 г., протокол № 4/19.

Комиссия по проверке первичной документации, созданная в ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России в соответствии с приказом № 48 от 4.02.2021 г., подтвердила достоверность первичных материалов, положенных в основу диссертационной работы (акт от 8.02.2021 г.).

## Апробация результатов исследования

Апробация научной работы состоялась 23 марта 2021 г. на заседании научно-координационного совета «Научно-организационные основы профилактики и лечения основных заболеваний внутренних органов» ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 3).

Основные положения диссертации доложены на 16-м Мировом Съезде по УЗД (WFUMB 2017 г., Тайпей), на 4-м Мировом Саммите по ЭхоКГ (2017 г., Рио-де-Жанейро), на 28-м и 30-м Всекитайских съездах по кардиологии (Great Wall ICC 2017 и 2019 г., Пекин), на VI Съезде специалистов УЗД Юга России (2018 г., Геленджик), на Европейском Съезде Кардиоваскулярной Визуализации (EuroEcho Imaging 2018 г., Милан), на Европейском Съезде Радиологии (ECR 2019 г., Вена), на 31-м Европейском Конгрессе по Ультразвуковой Диагностике (EUROSON 2019, г. Гранада), на Мировом/Европейском Съезде по кардиологии (2019 г., Париж), на Интернет конгрессе HFA Discoveries Европейского Общества Кардиологии (2020) и получили положительные отзывы лучевых диагностов и кардиологов.

## Публикации

По результатам исследования опубликовано 16 печатных работ, из них 2 – в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, (обе – в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus), получен 1 патент на изобретение № 2688441 от 21.05.2019 г.

## Личный вклад автора в получение результатов

Автором самостоятельно проанализированы основные научные базы данных по тематике диссертации: elibrary.ru, Medline/PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey, Wiley Online Library, ResearchGate. На основании анализа был

разработан дизайн исследования, написан обзор литературы и главы диссертации. Автором лично выполнена КАГ у 15 пациентов, 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ у 20 обследованных, проведена статистическая обработка результатов, сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы, даны практические рекомендации, опубликованы тезисы и статьи по теме диссертации, получен патент на изобретение, подготовлена презентация для апробации и защиты.

### Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в диагностических целях в отделении сердечно-сосудистой хирургии клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, МБУЗ ЦГБ г. Азова. Полученные результаты исследования включены в лекционный курс и практические занятия по специальности «Ультразвуковая диагностика» на кафедре ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

### Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 189 источников, из них 40 отечественных и 149 зарубежных. Диссертация содержит 9 таблиц и иллюстрирована 32 рисунками.



## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Стресс-эхокардиография с вазодилататорами в выявлении индуцированной миокардиальной ишемии

Основным содержанием современной функциональной диагностики в кардиологии являются нагрузочные тесты, а среди них особая роль отводится СЭхоКГ (Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2007; Бокерия Л.А. и соавт, 2005; Myers J. et al., 2009). СЭхоКГ доказала свою большую значимость в анализе резервов сократимости миокарда левого ЛЖ при сердечной недостаточности, оценке уровня легочной гипертензии и тяжести клапанных поражений (Picano E., 2015). Но наиболее весомое значение она имеет для диагностики ИБС и определения тяжести ее прогноза (Fihn S.D. et al., 2012; Shea M.J., 2019). СЭхоКГ обладает высокой чувствительностью по выявлению ишемии миокарда. Так, по обобщенным данным Европейского общества кардиологии чувствительность стресс-электрокардиографии с физической нагрузкой в первичной диагностике ИБС не поднимается выше 45–50%, СЭхоКГ с физической нагрузкой – уже достигает 80–85%, СЭхоКГ с добутамином – 79–83%, СЭхоКГ с вазодилататором – 72–79% (Montalescot G. et al., 2013).

В качестве нагрузочного агента при СЭхоКГ и других визуализирующих методиках можно использовать физическую нагрузку, введение фармакологических препаратов, либо кардиостимуляцию. При проведении СЭхоКГ с фармакологическим стресс-агентом в мировой практике чаще всего используются такие препараты как добутамин, дипиридамола и аденозин (Fihn S. D. et al., 2013; Mann D.L. et al., 2015; Montalescot G. et al., 2013; Shea M.J., 2019).

Добутамин доступен в российской аптечной сети, а сам стресс-тест с этим препаратом, обладая достаточно высокими показателями чувствительности и специфичности к выявлению патологии, получил у нас наибольшее распространение (Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., 2011; Шляхто Е. В., 2015). Внутривенное (в/в) капельное введение добутамина за счет положительного инотропно-хроно-

тропного эффекта приводит, во-первых, к несоответствию между доставкой и потребностью миокарда в кислороде при наличии патологии коронарного русла (что позволяет выявить скрытую ишемию), а во-вторых, дает возможность оценить функциональные резервы сократимости миокарда желудочков и тяжесть поражения клапанного аппарата сердца. Однако не следует забывать, что введение добутамина чревато развитием, хоть и достаточно редких, но весьма грозных осложнений (желудочковая и суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция желудочков, гипертензивная реакция, инфаркт миокарда) (Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2007; Бокерия Л.А. и соавт., 2005; Саидова М.А., 2009; Gonzalez J.A. et al., 2017).

Аденозин и дипиридамо́л, являясь мощными коронарными вазодилататорами, приводят к появлению гетерогенности коронарного кровотока, а при наличии поражений сосудов формируют «синдром обкрадывания» коронарного русла. В связи с этим они способны с высокой надежностью обнаруживать коронарную патологию. Эти препараты широко применяются во всем мире в нагрузочных тестах с в/в и интракоронарным введением лекарственных средств (De Jong M.C. et al., 2012; Leone A.M. et al., 2012; Sicari R. et al., 2009; Tsang, K.H. et al., 2015), однако на отечественном фармацевтическом рынке на сегодняшний день они, к сожалению, недоступны.

Наряду с аденозином, за рубежом (особенно в странах азиатского региона) при моделировании функциональных нагрузок довольно часто используется предшественник аденозина – АТФ (Bravo N. et al., 2002; Coma-Canella I. et al., 2006; Fukai T. et al., 1995; Hosokawa K. et al., 2011; Kinoshita S. et al., 1994; Nakajima T. et al., 2004; Sonoda S. et al., 1998; Yoshinaga K. et al., 2003). Этот препарат без труда может быть приобретен и в российских аптеках. Однако в доступной нам литературе мы не обнаружили данных о проведении в нашей стране целенаправленных исследований по изучению возможности и эффективности применения АТФ для ЭхоКГ диагностики кардиальной патологии, а также обоснованию оптимального протокола исследования. Лишь в единичных публикациях анализируется алгоритм в/в введения АТФ при проведении

динамической ОФЭКТ и ПМРТ коронарного русла (Завадовский К.В. и соавт., 2017; Карпова И.Е. и соавт., 2013 и 2014; Курбатов В.П. и соавт., 2012; Мочула А.В. и соавт., 2016).

АТФ в качестве стресс-агента является эффективным суррогатом популярного аденозина – степень коронарной гиперемии при введении АТФ и аденозина приблизительно одинакова (Coma-Canella I. et al., 2006; De Bruyne V. et al., 2003; Jeremias A. et al., 2000). Схожесть достигаемых вазодилатирующих эффектов обусловлена тем, что при попадании в вену АТФ метаболизируется в аденозиндифосфат, затем – в аденозинмонофосфат и, наконец, в аденозин, который и воздействует на рецепторы  $A_{2a}$ , приводя к расширению сосудов (Cho S.G. et al., 2019; Miyagawa M. et al., 2016; Saab R. et al., 2017; Shiode N. et al., 1998). Указанные превращения требуют определенного времени, поэтому эффекты на введение АТФ появляются несколько позже, чем на введение аденозина (De Bruyne V. et al., 2003). Некоторые авторы не исключают и наличия прямого воздействия АТФ на  $A_{2a}$  рецепторы (Kato M. et al., 1999). Этим, а также большей длительностью периода полувыведения (20 с у АТФ против 1 с у аденозина) (Coma-Canella I. et al., 2006; Fukai T. et al., 1995; Kato M. et al., 1999; Miyagawa M. et al., 2016; Saab R. et al., 2017), вероятно, и обусловлена большая продолжительность действия АТФ по сравнению с аденозином. Однако и 20-секундный период полувыведения АТФ не является критичным в плане наложения ограничений к использованию этого препарата в качестве стресс-агента (у дипиридамола, например, период полувыведения достигает 30 мин).

В иностранных научных публикациях предложено несколько алгоритмов использования АТФ в качестве стресс-агента. Методики различаются: а) местом введения АТФ (интракоронарно, в/в интрафemorально или интракубитально); б) способом, дозой и темпом введения (болюсно интракоронарно от 15 до 600 мкг или медленно в/в от 15 до 400 мкг/кг/мин); в) общим временем в/в инфузии (от 3 до 14 мин); г) наличием или отсутствием сопутствующего в/в введения атропина (по 0,25 мг до общей дозы 1 мг), а также временем регистрации анализируемых показателей от начала фармакологической пробы (сразу после болюсного

интракоронарного введения или через 1–5 мин после начала в/в пробы) (Casella G. et al., 2004; De Bruyne V. et al., 2003; Hosokawa K. et al., 2011; Jeremias A. et al., 2000; Kaneko K. et al., 2010; Miyazono Y. et al., 1998; Shiode N. et al., 1998; Shishido T. et al., 1999; Saab R. et al., 2017; Sonoda S. et al., 1998; Watanabe, K. et al., 1997; Yonezawa Y. et al., 1995).

При проведении трансоракальной СЭхоКГ, естественно, наилучшим путем введения АТФ является в/в инфузия. А при в/в инфузии АТФ дозировка препарата не должна быть меньше 140 мкг/кг/мин – при более низкой дозе вазодилататора, как было продемонстрировано в двух исследованиях, кровотоков в коронарных артериях носит нестабильный флюктуирующий характер (De Bruyne V. et al., 2003; Faulds D. et al., 1991), что безусловно снижает надежность регистрируемых ЭхоКГ показателей. Определенное значение имеет и место введения препарата, и сроки формирования субмаксимальной вазодилатации. В исследовании De Bruyne V. et al. (2003) показано, что максимально возможная коронарная вазодилатация при интрафеморальной в/в инфузии АТФ развивается не ранее чем через 76 секунд от начала введения, а при интракубитальной инфузии – не ранее чем через 104 секунды.

Существующие алгоритмы проведения нагрузочной пробы с в/в инфузией аденозина или АТФ предлагают монотонное введение препарата в дозе 140–160 мкг/кг/мин и без тщательного контроля САД и ЧСС (Завадовский К.В. и соавт., 2017; Карпова И.Е. и соавт., 2013 и 2014; Курбатов В.П. и соавт., 2012; Мочула А.В. и соавт., 2016; Bravo N. et al., 2002; Coma-Canella I. et al., 2006; Harada M. et al., 1998; Kinoshita S. et al., 1994; Miyagawa M. et al., 1995 и 2016; Saab R. et al., 2017; Shiode N. et al., 1998; Yonezawa Y. et al., 1995). Но при таком упрощенном подходе у каждого 5–6-го обследуемого добиться системной артериальной вазодилатации и субмаксимального расширения коронарных артерий не удастся (De Bruyne V. et al., 2003; Jeremias A. et al., 2000; Karamitsos T.D. et al., 2010; Shiode N. et al., 1998). «Синдром обкрадывания» в такой ситуации формируется не в полной мере, а полученная информация не будет отличаться точностью. Реально существующая скрытая ишемия может оказаться не выявленной.

T.D. Karamitsos et al. (2010), с целью снижения неопределенных ответов нагрузочной пробы, предпринята попытка преодолеть устойчивость к введению вазодилататора в подгруппе пациентов, не отвечающих снижением САД на стандартную дозу препарата (140 мкг/кг/мин). Так, из 98 обследованных у 18 (18%) не было зарегистрировано адекватного изменения гемодинамики на введение начальной дозы препарата (увеличение ЧСС на 10 в минуту и снижение САД на 10 мм рт. ст.). У этих пациентов темп инфузии вазодилататора был повышен до 210 мкг/кг/мин. Введение препарата продолжалось до 7 минут. И в 16 из 18 случаев желаемый результат был получен. Правда у двух пациентов при введении повышенной дозы препарата развился преходящий а-в блок высокой степени.

Следует также отметить, что введение аденозина в больших дозировках существенно повышает чувствительность пробы к выявлению стресс-индуцированной ишемии. В исследовании A.D. Djordjevic-Dikic et al. (1996) повышение дозы аденозина приводила к повышению чувствительности метода с 75 до 92%.

В части случаев, при проведении СЭхоКГ с вазодилататорами могут развиваться побочные эффекты и осложнения. Причина появления их следующая: после трансформации АТФ в аденозин последний действует не только на  $A_{2a}$  рецепторы гладкомышечных клеток артерий, вызывая вазодилатацию, но и на  $A_1$ ,  $A_{2b}$  и  $A_3$  рецепторы активация которых приводит к одышке, появлению болей в грудной клетке, атриовентрикулярной блокаде, бронхоспазму (Saab R. et al., 2017; Tsang K.H. et al., 2015).

В целом ряде исследований, описывающих процедуру нагрузочной пробы с АТФ, весь спектр появляющихся симптомов, таких как снижение АД, учащение пульса, депрессия сегмента ST ЭКГ >1 мм, признаки а-в блокады, боли в груди, появление чувства жара, сухости во рту, дискомфорта в эпигастрии, затруднения при дыхании, головокружения, вкупе относят к категории осложнений и побочных эффектов (He Q. et al., 2002; Kinoshita S. et al., 1994; Miyagawa M. et al., 2016; Saab R. et al., 2017). Мы считаем, что необходим дифференцированный

подход. Так, к осложнениям мы относим снижение САД ниже уровня 90 мм рт. ст. и а-в блокаду II степени. К признакам, указывающим на развитие ишемии во время пробы, относим боли стенокардитического характера и снижение сегмента ST более 1 мм. Неприятные ощущения в груди и эпигастрии, боли кардиалгического характера, затруднение при дыхании, чувство прилива к лицу, головокружение мы рассматриваем как обычные «малые» нерезко выраженные эффекты стимуляции  $A_1$ ,  $A_{2b}$  и  $A_3$  рецепторов, появляющиеся одновременно со снижением САД.

Частота осложнений, регистрируемых при введении аденозина и АТФ невелика. Так, T.D. Karamitsos et al. (2010) указывает, что из 98 обследованных атриовентрикулярная блокада II–III степени развилась у 3 человек. В исследовании W.A. Zoghbi et al. (1991) в 15% случаев отмечена депрессия сегмента ST ЭКГ более чем на 1 мм, в 3% – а-в блок II степени, в 3% – а-в блок I степени; эти изменения быстро проходили при снижении темпа введения вазодилататора. В работе M.D. Cerqueira et al. (1994), описываются осложнения при проведении нагрузочных проб с аденозином у 9256 человек: среди обследованных не было зарегистрировано смертельных исходов, был отмечен 1 случай развития инфаркта миокарда, 7 случаев тяжелого бронхоспазма, 1 случай отека легких, 256 случаев атриовентрикулярной блокады I степени, 378 случаев – атриовентрикулярной блокады II степени и 72 случая – атриовентрикулярной блокады III степени. Причем из-за развития осложнений в 7% случаев исследование пришлось прекратить досрочно. В работе Q. He et al. (2002) наиболее серьезным осложнением при введении АТФ было формирование атриовентрикулярной блокады II степени у 4 из 263 пациентов. В работе M. Miyagawa et al. (1995) при инфузии АТФ снижение сегмента ST на кривых ЭКГ было отмечено в 16% случаев, атриовентрикулярная блокада I–II степени в 2%. В работах A. Jeremias et al. (2000) и R. Saab et al. (2017) показано, что при введении АТФ а-в блокада развивается намного реже, чем при введении аденозина (2,0% против 7,6%, соответственно), т.е. АТФ более безопасен, чем аденозин.

Малые побочные эффекты на введение аденозина или АТФ встречаются довольно часто – в 56–81% случаев выполнения нагрузочных проб (Карпова И.Е. и соавт., 2013; Cerqueira, M.D. et al., 1994). Так, в исследовании M. Miyagawa et al. (1995) кардиалгии регистрировались 38% случаев, чувство затруднения при дыхании – в 8%, головная боль – в 7%, приливы жара – в 6%, дискомфорт в эпигастрии – в 4%, чувство комка в горле – в 4%. В работе R. Saab et al. (2017) чувство прилива к лицу было отмечено у 36% пациентов, затруднение при дыхании – у 35%, боли в сердце – у 35%, неприятные ощущения в животе – у 14%, головная боль – у 11%. Однако все авторы единодушны в том, что выраженность указанной симптоматики небольшая, и она самостоятельно проходит в течение 2 минут после окончания введения вазодилататора.

Что касается трактовки результатов СЭхоКГ, то пробу принято расценивать как положительную в случае: а) развития приступа стенокардии во время пробы; б) появление сдвигов ишемического характера на ЭКГ; в) выявления при визуальном контроле новых зон асинергии, затрагивающих более одного сегмента миокарда ЛЖ, либо усиления степени асинергии, зарегистрированной исходно (в случае использования традиционного подхода оценки локальной сократимости миокарда ЛЖ); г) обнаружения новых зон снижения систолической деформации миокарда, затрагивающих более одного сегмента, либо усиления степени нарушений деформации, обнаруженных до пробы (в случае использования новой методики оценки деформации ЛЖ) (Курбатов В.П. и соавт., 2012; Саидова М.А., 2009; Bravo N. et al., 2002; De Jong M.C. et al., 2012; Fukai T. et al., 1995; Hosokawa K. et al., 2011; Sicari R. et al., 2009; Tsang K.H. et al., 2015). При отсутствии подобных изменений проба считается отрицательной. Результаты пробы, по нашему мнению, являются неопределенными при отсутствии у пациента адекватного гемодинамического ответа на введение вазодилататора (снижение САД более чем на 5 мм рт. ст.). При возникновении осложнений, заставляющих досрочно прекратить пробу, она рассматривалась нами как незавершенная.

## 1.2 Трехмерная эхокардиография левого желудочка у пациентов с ИБС

Трехмерное (3D) ЭхоКГ сканирование представляет собой крупное нововведение в сердечно-сосудистый ультразвук (Крикунов П.В. и соавт., 2018; Feigenbaum H., 2015; Lang R.M. et al., 2015). На сегодняшний день достижения в области инженерных и компьютерных технологий позволяют получать и представлять сердечные структуры в любом ракурсе, причем и в режиме реального времени (4D) (Johri A.M. et al., 2015; Yamani H. et al., 2012).

Впервые объемная реконструкция органов во время эхо-исследования была выполнена в 90-х годах прошлого века (von Ramm O.T. et al., 1990). Однако в ЭхоКГ эта технология была внедрена только в начале нашего века благодаря разработке матричных датчиков (Lang R.M., et al., 2012). В настоящее время 4D датчики состоят из 3000 и более пьезоэлектрических элементов с рабочими частотами в диапазоне от 2 до 4 МГц и от 5 до 7 МГц для трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ, соответственно. Датчики имеют маленькую рабочую поверхность (что важно для межреберного трансторакального исследования), обладают хорошей способностью подавлять лобарные артефакты, имеют высокую проникающую способность и чувствительность, хорошее временное и пространственное разрешение, позволяют регистрировать большие пирамидальные объемы (в которые свободно помещается весь ЛЖ при визуализации из апикального доступа), дают возможность записывать объемные видеоклипы с большой частотой кадров (что позволяет визуализировать все части ЛЖ за один сердечный цикл) (Lang R.M., et al., 2012; Wu V.C. et al., 2017). Используя эти датчики, соединенные с консолями современных эхокардиографов, в свою очередь оснащенных платами и сложным программным обеспечением, позволяющими стремительно обрабатывать огромный объем информации, поступающий от датчиков, мы получаем возможность получать объемные изображения и видеоклипы с высоким разрешением и высокой частотой кадров. Причем, что интересно, качество записи объемных данных меньше зависит от квалифи-



кации исследователя, при сравнении с качеством записи двумерных данных (Badano L.P., 2014).

Благодаря существенному снижению вероятности геометрических искажений 4D ЭхоКГ оказалась намного более эффективна в определении объемов и массы ЛЖ, по сравнению с двумерной эхокардиографией (2D ЭхоКГ (Buccheri S. et al., 2015; Lang R.M. et al., 2015)). В исследовании J. Jenner et al. (2019) показано, что внутрикласовый коэффициент корреляции для фракции выброса (ФВ) ЛЖ, определенной последовательно во время 4D ЭхоКГ и ПМРТ (путем сопоставления конечно-диастолических и конечно-систолических объемов ЛЖ) составляет 0,84, а при сравнении двумерной 2D ЭхоКГ и ПМРТ оказывается намного меньшим – 0,64. В этом же исследовании продемонстрирована более высокая воспроизводимость показателей 4D ЭхоКГ по сравнению с 2D ЭхоКГ; так, коэффициент вариации при выполнении повторных измерений одним и двумя исследователями в первом случае составил 4,8%/8,3%, а во втором – 10%/16%, соответственно. В исследовании J.L. Dorosz et al. (2012) показатели суммарного отклонения  $\pm 2$  SD для конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ при 4D ЭхоКГ составили  $-19,1 \pm 34,2$  мл и  $-10,1 \pm 29,7$  мл, а для 2D ЭхоКГ  $-48,2 \pm 55,9$  мл,  $-27,7 \pm 45,7$  мл, соответственно.

S. Buccheri et al. (2015) по результатам мета-анализа определил усредненные нормативные 4D ЭхоКГ показатели конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ – 98,4 мл (95% конфиденциальный интервал 87–110 мл) и 37,0 мл (95% конфиденциальный интервал 32–42 мл). Однако эти же авторы указали на большую вариабельность вычисленных объемов в разных исследованиях из-за различий в возрасте, уровне артериального давления и ЧСС. В работе Lang R.M. et al. (2015) верхние границы конечно-систолических и конечно-диастолических индексов объемов ЛЖ у мужчин и женщин по данным 4D ЭхоКГ составили 79 мл/м<sup>2</sup> и 71 мл/м<sup>2</sup>, соответственно, а по данным 2D ЭхоКГ – 32 мл/м<sup>2</sup> и 28 мл/м<sup>2</sup>. При 4D ЭхоКГ они оказались выше, чем при 2D ЭхоКГ.

4D ЭхоКГ стала активно использоваться при обследовании больных с ИБС. Эта методика позволяет улучшить визуализацию гипокинезии в апикальных

сегментах, по сравнению с 2D ЭхоКГ (Aggeli C. et al., 2007), особенно в зоне кровоснабжения ПМЖВ (Badano L.P. et al., 2014; Mordi I.R. et al., 2017).

Преимущества 4D ЭхоКГ, в сравнении с 2D ЭхоКГ, особенно отчетливо проявились при проведении нагрузочных исследований. Во-первых, при использовании 4D СЭхоКГ удается намного быстрее зарегистрировать необходимую эхо-информацию по сравнению с 2D СЭхоКГ (Abusaid G.H. et al., 2012; Verbarie R.F. et al., 2018; Kwan J. et al., 2014), что важно из-за скоротечности нагрузочного теста. Во-вторых, повышается чувствительность к выявлению ишемии. Так, в исследовании L.P. Badano et al. (2010) установлено, что: а) время записи видеоклипов при 2D СЭхоКГ и 4D СЭхоКГ ( $65 \pm 30$  секунд против  $16 \pm 3$  секунд, соответственно;  $p < 0,0001$ ) и время визуального анализа сократимости миокарда ( $176 \pm 63$  секунд против  $91 \pm 5$  секунд, соответственно;  $p < 0,0001$ ) были существенно выше при использовании первого метода, б) величина индекса локальной сократимости в зоне кровоснабжения ПМЖВ была выше при применении 4D СЭхоКГ, чем при применении 2D СЭхоКГ, в связи с чем чувствительность первого и второго метода составила 87% и 78% ( $p = 0,011$ ).

При использовании автоматизированного оконтуривания эндокарда ЛЖ и анализа движения тех или иных сегментов миокарда одновременно в различных срезах информативность 4D СЭхоКГ по сравнению с 2D СЭхоКГ по выявлению зон ишемии еще более возрастает (Youssef G. et al., 2018). Кроме того, в исследовании T. Stanton et al. (2014) было показано, что 4D СЭхоКГ по сравнению с 2D СЭхоКГ более эффективна в определении отдаленного прогноза больных с ИБС.

### 1.3 Продольная деформация миокарда левого желудочка у больных ИБС

Еще одним из важных нововведений в сердечно-сосудистый диагностический ультразвук является методика оценки деформации миокарда (Алехин М.Н., 2012, 2017; Андреева А.Е. и соавт., 2010; Бобров А.Л., Бобров Л.Л., Бранд Я.Б. и

соавт., 2018; Гиляров М.Ю. и соавт., 2014; Collier P. et al., 2017; Gorcsan J.3rd et al., 2011; Liou K. et al., 2016; Smiseth O.A. et al., 2016).

Самым популярным показателем оценки систолической функции ЛЖ долгие годы являлась фракция выброса ЛЖ (ФВ). Многие рассматривали этот показатель даже в качестве «золотого стандарта» (Lang R.M. et al., 2005). Однако ФВ, как оказалось, имеет достаточно много слабых сторон: а) она определяется из объемных показателей полости ЛЖ в диастолу и систолу (которые при ремоделировании этой камеры сердца при ЭхоКГ весьма непросто точно измерить), б) у ФВ – довольно низкие показатели воспроизводимости, в) с помощью ФВ нельзя оценить региональную функцию миокарда (Konstam M.A. et al., 2017). Альтернативой ФВ может стать анализ деформации миокарда.

Как известно из физики деформация — это изменения линейных/объемных размеров объекта в результате воздействия силы. Если происходит удлинение объекта, то деформация считается положительной, при укорочении объекта – отрицательной. Систолическая деформация сердечной мышцы – это изменение ее длины (в процентах) от расслабленного состояния к сокращенному (Mirsky I. et al., 1973). Именно измерение деформации миокарда на основе применения методики тканевого следа и было предложено в качестве нового критерия оценки глобальной и региональной миокардиальной сократимости в конце 90-х годов прошлого века (Domanski M.J. et al., 1997). В отличие от ФВ деформация миокарда позволяет изучать различные пространственные аспекты контрактильной способности миокарда в виде ПДЛЖ, циркулярной и радиальной деформации.

Как известно, оценка деформации миокарда может быть осуществлена двумя путями. Первый путь – использование тканевой доплерографии (Алехин М. Н., 2003; Pellerin D. et al., 2003). При вычислении деформации миокарда с помощью тканевого доплера алгоритм определяет разницу скоростей из расположенных друг за другом в миокарде контрольных объемов (расстояние между ними 5–11 мм). Отрицательная деформация в систолу прокрашивает миокард в синий цвет, положительная – в желто-красный. Измерения скоростей

движения миокарда позволяют определить пиковые систолическую, раннюю и позднюю диастолическую деформацию миокарда и скорости деформации. Но к сожалению, этот метод имеет свои ограничения: а) измерения угол-зависимы, б) отношение полезный сигнал/шум очень низкое, в) измерения деформации проводятся по одной линии. Именно эти недостатки постепенно привели к снижению привлекательности доплеровской методики при расчете показателей деформации миокарда как в научных исследованиях, так и в диагностической практике.

Второй путь анализа деформации миокарда основан на вышеупомянутой серошкальной методике оценки тканевого следа (Алехин М.И., 2017; Андреева А.Е. и соавт., 2010; 31. Amzulescu, M.S. et al., 2019; Seo Y. et al., 2014). Каждый фрагмент миокарда в серошкальном изображении представляет собой совокупность определенным образом расположенных ярких отражателей («пятен»). При движении миокарда они синхронно изменяют свое местоположение от кадра к кадру. Специальные программы отслеживают передвижение пятен в миокарде и их смещение относительно друг друга на протяжении сердечного цикла, что и позволяет рассчитать показатели деформации сердечной мышцы. Для получения данных о деформации миокарда в В-режиме обработка информации проводится по методу совмещения объемов; а при трехмерной ЭхоКГ для этих же целей могут использоваться уже три методики: метод совмещения объемов, эластический метод регистрации изображения и метод реконструкции на основе моделирования (Seo Y. et al., 2014). Для анализа движения стенок ЛЖ необходимо записать пул данных из апикальной позиции датчика. При этом множество плоскостных секторальных сканов суммируются в объемную фигуру в виде пирамиды, в которую помещается весь ЛЖ. В современных эхокардиографах скорость смены кадров, отражающих изменение объемных данных, превышает 30 в минуту. Из полученных «объемов» можно делать любое количество произвольных двумерных срезов любой ориентации.

Алгоритм получения информации о деформации следующий. Первоначально необходимо определить конец диастолы и конец систолы. Следующий шаг

– определение зоны интереса (оконтурирование миокарда ЛЖ между эндокардом и перикардом в автоматическом или полуавтоматическом режимах) в систолу и диастолу. Затем происходит автоматизированное деление миокарда на сегменты. Завершающим этапом является расчет кривых деформации и представление окончательных данных в виде графиков или полярных диаграмм (Amzulescu, M.S. et al., 2019). При этом можно получить информацию о пиковой и конечно-систолической деформации.

В настоящее время выделяют несколько возможных вариантов оценки деформации ЛЖ (продольной, радиальной, циркулярной, по площади, скручивания и ротации) (Алехин М.Н., 2012, 2017; Андреева А.Е. и соавт., 2010). Наиболее изученный – ПДЛЖ (Collier P. A et al., 2017); этот метод рекомендуется не только для научных исследований, но и для практической деятельности.

В ряде исследований проведена валидизация миокардиальной деформации, полученной при проведении ЭхоКГ. Показатели оказались весьма обнадеживающими. В исследовании Amundsen V.H. et al. (2006) при сопоставлении данных ЭхоКГ и сономикрометрии у экспериментальных животных показатель коэффициента корреляции для ПДЛЖ составил  $r = 0,90$  ( $p < 0,001$ ), а для деформации по короткой оси –  $r = 0,79$  ( $p < 0,001$ ). В этом же исследовании показатель корреляции между ЭхоКГ и ПМРТ данными составил  $r = 0,87$  ( $p < 0,001$ ). В исследовании Chen R. et al. (2016) на материале 20 экспериментальных животных продемонстрирована высокая корреляция показателей глобальной 4D ЭхоКГ+ПДЛЖ + глобальной циркулярной деформации + глобальной деформации по площади и данных сономикрометрии ( $r = 0,77$ ,  $r = 0,89$ ,  $r = 0,79$ , соответственно). В работе Satriano A. et al. (2017) продемонстрирован высокий уровень корреляции показателей МРТ и 4D ЭхоКГ+ПДЛЖ ( $r = 0,81$ ), + циркулярная деформация ( $r = 0,76$ ), + радиальная деформация ( $r = 0,80$ ).

Воспроизводимость показателей деформации миокарда также оказывается высокой. Так, в исследовании D. Muraru et al. (2018) на основе мета-анализа показано, что вариабельность показателей деформации миокарда при измерении одним исследователем колеблется от 1% до 13%, а при измерении двумя

исследователями – от 2% до 14%. Правда в исследовании Gayat E. et al. (2011) высказано мнение, что уровень воспроизводимости показателей деформации и величина самих показателей во многом определяются характеристиками эхокардиографов различных фирм-производителей диагностического оборудования.

Определены нормативные значения различных видов ЭхоКГ деформации миокарда. Так, показатели глобальной ПДЛЖ и циркулярной деформации ЛЖ в исследовании K. Kaku et al. (2014) составили соответственно  $-20$  и  $-29\%$ , а в исследовании D. Muraru et al. (2014) –  $19$  и  $-18\%$ . Данные о нормативных значениях сегментарной ПДЛЖ (в %) представлены в работе М.Н. Алехина (2017):

- базальный заднеперегородочный  $-18,1 \pm 3,1$ ;
- средний переднеперегородочный  $-22,4 \pm 3,7$ ;
- средний передний  $-19,7 \pm 4,7$ ;
- средний переднебоковой  $-19,9 \pm 4,4$ ;
- средний заднебоковой  $-17,9 \pm 7,5$ ;
- средний задний  $-22,4 \pm 3,2$ ;
- средний заднеперегородочный  $-21,1 \pm 2,5$ ;
- верхушечный перегородочный  $-25,1 \pm 4,9$ ;
- верхушечный передний  $-23,5 \pm 4,9$ ;
- верхушечный боковой  $-21,7 \pm 6,2$ ;
- верхушечный задний  $-24,2 \pm 4,2$ ;
- верхушечный  $-23,7 \pm 4,2$ .

В связи с вышесказанным, методика анализа деформации миокарда стала широко использоваться для оценки функции миокарда ЛЖ и анализа прогноза жизни при различной кардиальной патологии: при артериальной гипертензии (Soufi Taleb Bendiab N. et al., 2017), острых миокардитах (Løgstrup V.B. et al., 2016), кардиомиопатиях (Mast T.P. et al., 2015) и многих других состояниях с нарушением функции миокарда (Amzulescu, M.S. et al., 2019; Seo Y. et al., 2014).

Но наиболее важным приложением методики деформации миокарда стала ИБС (Алехин М.Н., 2012, 2017; Андреева А.Е. и соавт., 2010; Бобров А.Л., Бобров

Л.Л., 2014; Бранд Я.Б. и соавт., 2018; Гиляров М.Ю. и соавт., 2014; Collier P. et al., 2017; Gorcsan J.3rd et al., 2011; Liou K. et al., 2016; Smiseth O.A. et al., 2016). При использовании технологии анализа ПДЛЖ (или другого варианта деформации миокарда ЛЖ) удается зафиксировать неуловимое глазу продольное сокращение миокарда (Целуйко В.Ц. и соавт., 2014), что и обуславливает высокую эффективность метода в диагностике, скрытой миокардиальной ишемии (Liou K. et al., 2016). Исследование деформации миокарда (особенно при 4D ЭхоКГ) эффективно применяется для первичной диагностики ИБС (Balfour P.C. Jr. et al., 2017), оценки тяжести состояния и определении прогноза при инфаркте миокарда как с подъемом ST (Xu L. et al., 2017), так и без подъема ST (Grenne V. et al., 2010), для оценки прогноза после инфаркта миокарда (Крикунов П.В. и соавт., 2018), при оценке жизнеспособности миокарда (Roes S.D. et al., 2009), при дифференциации функционально значимого от незначимого стеноза той или иной коронарной артерии (Takagi T. et al., 2006), при анализе результатов хирургической реваскуляризации миокарда (Бранд Я.Б. и соавт., 2018; Гиляров М.Ю. и соавт., 2014).

Сочетание ЭхоКГ+ПДЛЖ с нагрузочной пробой еще более акцентирует диагностические возможности метода в визуализации явной и скрытой ишемии миокарда (Deng Y. et al., 2017; Gunji K. et al., 2015; Shi J. et al., 2019). Нарушения ПДЛЖ, как маркера латентной ишемии миокарда, могут быть зарегистрированы при СЭхоКГ даже при отсутствии визуализации нарушений локальной сократимости миокарда (Gupta K. et al., 2019; Rumbinaitė E. et al., 2016; Uusitalo V. et al., 2016).

Таким образом, проведенный анализ современной научной литературы по вопросам проведения нагрузочных (фармакологических) проб в кардиологии, оценке возможностей 4D ЭхоКГ в диагностике ИБС, изучения эффективности анализа деформации миокарда ЛЖ при ЭхоКГ в выявлении ишемии сердечной мышцы позволил определить цели и задачи и необходимый набор методов диагностики для проведения настоящего научного исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на кафедре ультразвуковой диагностики и в клинике ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России г. Ростова-на-Дону, в кардиологическом отделении МБУЗ ЦГБ г. Азова в период с 2016 по 2021 гг.

### 2.1 Принципы и механизмы разработки новой методики проведения трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом

Перед началом работы по разработке новой методики проведено изучение русско- и англоязычной научной литературы по разделу нагрузочных тестов с АТФ (электронные базы данных eLibrary.ru, ClinicalKey, Medline/PubMed, ResearchGate, ScienceDirect, Wiley Online Library). На основании оценки собранной информации, а также первого собственного опыта применения АТФ в нагрузочных пробах осуществлена переработка существующего алгоритма 4D СЭхоКГ + ПДЛЖ с АТФ.

#### 2.1.1 Возрастные и гендерные характеристики лиц, включенных в исследование

В исследование в целом включено 47 человек. Обследовано 15 здоровых добровольцев (мужчин 11, средний возраст 42,3 года (95% ДИ: 36,7–47,9)) и 32 пациента с ИБС (мужчин 29, средний возраст 58,2 лет (95% ДИ: 56,1–60,2)). Данные о медиане, верхнем и нижнем квартилях, минимальном и максимальном значениях по показателю возраста, а также характере распределения значений признака у обследованных двух групп представлены на Рисунке 1. На этом же рисунке приведены данные о структуре распределения по гендерному признаку у обследованных.



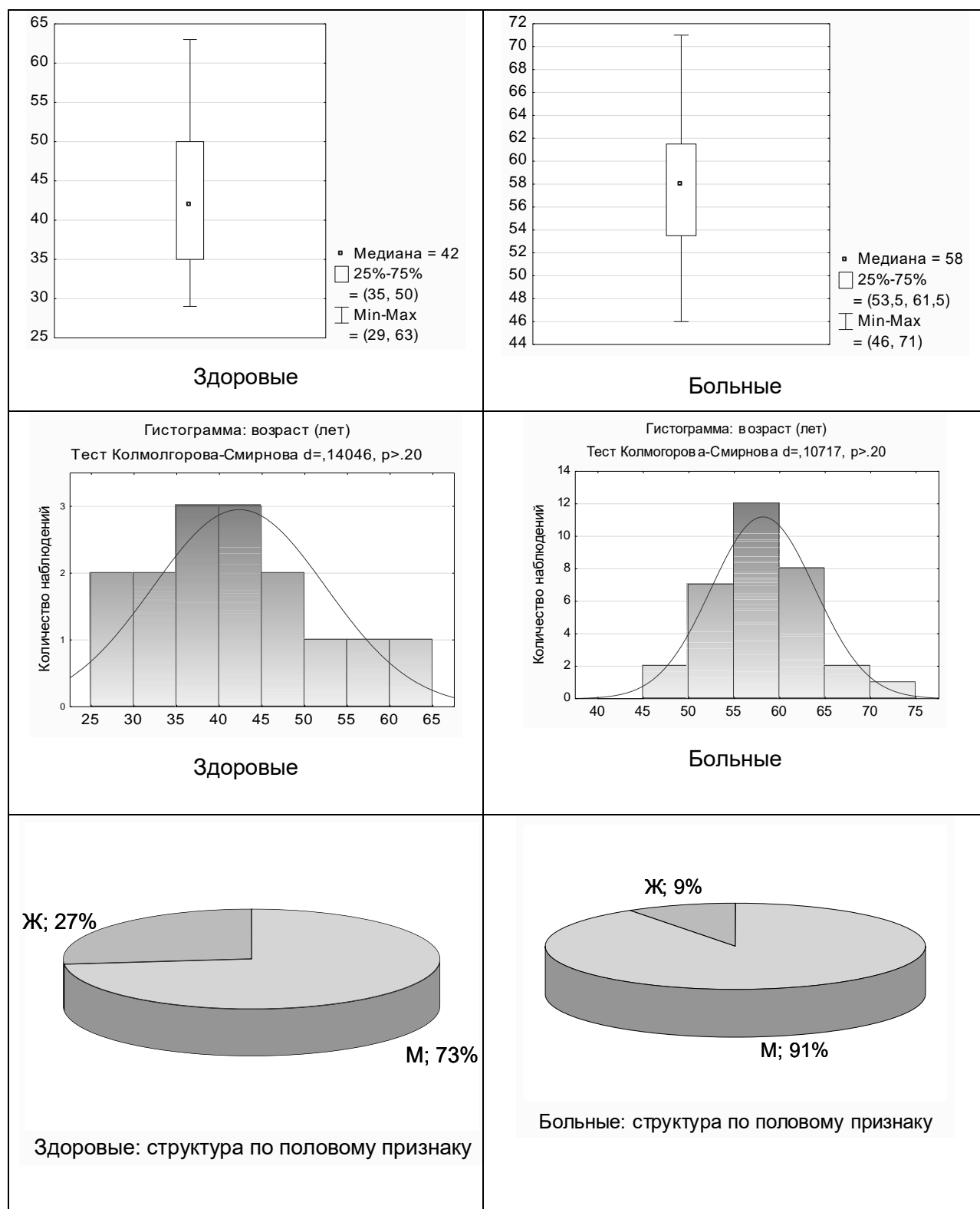


Рисунок 1 – Данные о медиане, верхнем и нижнем квартилях, минимальном и максимальном значениях, характере распределения по показателю возраст у обследованных здоровых лиц и больных ИБС (верхний и средний ряд графиков); данные о структуре распределения по гендерному признаку у здоровых и больных (нижний ряд рисунков)

## 2.1.2 Дизайн исследования



Рисунок 2 – Дизайн исследования по разработке и тестированию нового алгоритма 4D СЭхоКГ + ПДЛЖ с АТФ, определению нормативных параметров глобальной и сегментарной ПДЛЖ, анализу результативности нагрузочной пробы в выявлении симптом-зависимых коронарных артерий (где 4D СЭхоКГ + ПДЛЖ с АТФ – трехмерная эхокардиография в реальном масштабе времени с аденозинтрифосфатом и автоматизированной оценкой продольной деформации миокарда левого желудочка, ЭКГ – электрокардиография)

Как видно из Рисунка 1, средний возраст пациентов с ИБС был достоверно выше, чем в группе здоровых лиц ( $p < 0,0001$ ), характер распределения этого

показателя в обеих группах по данным теста Колмогорова-Смирнова отличался от нормального; в обеих группах преобладали мужчины.

### 2.1.3 Отбор лиц в исследование

Опишем принципы отбора лиц в исследование. Отбор здоровых лиц проводился в 2 этапа. На первом этапе осуществлялся предварительный отбор кандидатов на обследование по критериям отсутствия признаков сердечно-сосудистой патологии (отсутствие жалоб и анамнестических данных, нормальные параметры ЭКГ и традиционной трансторакальной ЭхоКГ, нормальные лабораторные показатели жирового и липидного обмена) и признаков других хронических заболеваний. На втором этапе отбора (для верификации отсутствия скрытой/латентной ИБС) всем обследуемым проведен тредмил-тест с ЭКГ. Во всех случаях тест был отрицательным; также во всех случаях продемонстрирована высокая толерантность к физической нагрузке.

В группу пациентов включались последовательно больные ИБС, находящиеся на обследовании (или уже завершившие обследование) в кардиологическом и кардиохирургическом отделениях клиники ФГБОУ ВО РостГМУ г. Ростова-на-Дону и кардиологическом отделении МБУЗ ЦГБ г. Азова, соответствующие критериям включения/исключения. При этом у кандидатов на включение в исследование на предварительном этапе первичным критерием отбора являлось наличие анамнестических либо клинических проявлений стабильной ИБС, соответствующих I–IV функциональному классу (ФК) стенокардии напряжения по классификации Канадской ассоциации кардиологов (Клинические рекомендации МЗ РФ. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016; Campeau L., 2002), либо имелось подозрение на наличие ИБС (Montalescot G. et al., 2013). Окончательный отбор осуществлялся по данным КАГ, которая была выполнена пациентам в течение 1 – 3 месяцев до проведения 4D СЭхоКГ + ПДЛЖ с АТФ в плановом порядке в отделениях рентгенхирургических методов диагностики и лечения клиники РостГМУ г. Ростова-на-Дону и ЦГБ г. Азова;

критерием включения было обнаружение гемодинамически значимых поражений коронарных артерий: стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) более 50%, окклюзии либо стенозы передней межжелудочковой (ПМЖВ) ветви ЛКА, огибающей ветви (ОВ) ЛКА и правой коронарной артерии/задней межжелудочковой ветви ОВ (ПКА/ЗМЖВ) более 70% от диаметра сосудов (Montalescot G. et al., 2013; Neumann F. J. et al., 2018).

Критериями невключения в исследование для пациентов были: острый коронарный синдром, перенесенные ранее АКШ или ЧКВ, ревматическое поражение сердца, врожденные пороки сердца, перикардиты, миокардиопатии (дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная), стеноз или недостаточность аортального или митрального клапана выше I степени на фоне дегенеративного поражения клапанного аппарата, мерцательная аритмия, гемодинамически значимые или плохо переносимые аритмии, атриовентрикулярная блокада высокой степени, хроническая болезнь почек IV–V стадии, перенесенная тромбоэмболия легочной артерии, системная гипотензия (систолическое давление < 90 мм рт. ст.), злокачественные опухоли, острые и хронические миело- и лимфопролиферативные заболевания, анемия, признаки активного воспалительного/инфекционного заболевания, психические нарушения, беременность (Shea M. J., 2017; Van Spall H. G. et al., 2007).

#### 2.1.4 Клиническая характеристика обследуемых с ИБС

Сведения об основных анамнестических и клинических показателях у пациентов с ИБС, характеризующих их состояние на момент обследования, представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Данные о возрасте, поле, анамнестические и клинические показатели в группе пациентов с ИБС на момент обследования

№ пациента по порядку	Возраст (лет)	Пол (м/ж)	ФК стенокардии	ПИКС	СД	АГ	ХСН NYHA (класс)	ХБП (стадия)
1.	53	М	III	нет	нет	есть	III	2
2.	59	М	нет	нет	есть	есть	I	3
3.	58	М	III	нет	нет	нет	III	3
4.	57	Ж	III	да	есть	есть	III	1
5.	61	М	нет	нет	нет	есть	III	3
6.	54	М	нет	нет	нет	есть	II	2
7.	59	М	I	да	нет	есть	II	2
8.	67	М	III	нет	нет	есть	III	2
9.	59	М	III	да	есть	есть	III	2
10.	53	М	III	да	нет	есть	III	1
11.	62	М	III	да	нет	есть	III	2
12.	57	М	III	да	нет	нет	III	2
13.	65	М	III	да	нет	есть	II	2
14.	46	М	II	нет	нет	есть	III	3
15.	67	М	II	нет	нет	есть	II	1
16.	62	М	нет	нет	нет	есть	II	2
17.	58	М	нет	нет	есть	нет	I	2
18.	71	М	III	нет	нет	есть	II	2
19.	64	Ж	III	нет	есть	есть	I	1
20.	59	М	III	нет	нет	есть	I	2
21.	61	М	III	да	нет	есть	I	3
22.	58	М	нет	нет	есть	есть	I	2
23.	61	М	III	да	есть	есть	III	2
24.	49	М	I	да	есть	есть	I	1
25.	58	М	III	да	нет	есть	III	1
26.	65	М	нет	нет	нет	есть	II	2
27.	51	М	III	да	нет	нет	III	3
28.	51	Ж	III	да	есть	есть	III	1
29.	57	М	III	да	есть	есть	I	3
30.	51	М	нет	нет	нет	есть	III	1
31.	56	М	III	да	есть	нет	I	2
32.	52	М	нет	нет	есть	есть	I	1

Примечание: ФК стен. – функциональный класс стенокардии, ПИКС – перенесенный инфаркт миокарда/постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет 2 типа, АГ – артериальная гипертензия, ХСН NYHA – классификация

выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-йоркской кардиологической ассоциации, ХБП – хроническая болезнь почек.

Таким образом, у пациентов среднее значение ФК стенокардии составило 1,9 (95% ДИ: 1,4 - 2,4), среднее значение функционального класса хронической сердечной недостаточности (Мареев Ю. В., Мареев В. Ю., 2017) – 2,2 (95% ДИ: 1,8–2,5), а среднее значение стадии хронической болезни почек (ХБП) – 1,9 (95% ДИ: 1,7–2,2). Среди 32 обследованных у 15 отмечено наличие постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), у 27 – артериальной гипертензии (АГ), а у 12 – сахарного диабета (СД) 2-го типа.

#### 2.1.5 Данные лабораторных и инструментальных показателей у обследуемых с ИБС

Показатели глюкозы крови натощак, креатинина крови, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Лабораторные показатели в группе пациентов с ИБС на момент обследования

№ пациента по порядку	Глюкоза крови (ммоль/л)	Креатинин крови (мкмоль/л)	Общий холестерин (ммоль/л)	ЛПНП (ммоль/л)
1	2	3	4	5
1.	4,8	95	4,88	2,78
2.	12,7	109	2,92	1,85
3.	4,7	116	5,57	4,05
4.	8,8	58	5,98	3,04
5.	5,2	118	3,23	1,88
6.	4,7	94	8,77	6,29
7.	5,2	102	10,1	6,52
8.	5,7	96	4,38	2,72
9.	6,1	84	4,42	2,08
10.	4,5	71	3,44	1,52

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
11.	5,1	94	3,97	2,55
12.	4,0	103	6,46	4,06
13.	4,5	87	4,02	2,12
14.	4,8	147	3,21	1,71
15.	4,8	64	5,17	2,79
16.	5,3	89	6,10	3,35
17.	4,2	98	7,20	4,88
18.	4,7	88	6,10	3,98
19.	5,1	58	5,18	3,87
20.	5,2	101	5,32	3,08
21.	4,8	120	3,16	1,18
22.	6,1	93	4,22	2,13
23.	6,2	98	5,04	3,22
24.	6,2	59	3,88	1,29
25.	5,0	59	4,32	2,34
26.	5,0	88	4,31	2,26
27.	4,2	103	6,46	4,05
28.	8,8	60	6,20	4,07
29.	12,2	115	2,92	1,85
30.	4,41	74	3,44	1,52
31.	6,0	91	4,22	2,13
32.	6,4	56	3,88	1,29

Примечание: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

Средние значения глюкозы крови натощак, креатинина крови, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности у обследованных в этой группе составили 5,7 ммоль/л (95% ДИ: 5,0 - 6,5), 90,8 мкмоль/л (95% ДИ: 83,1 - 98,5), 4,5 ммоль/л (95% ДИ: 4,4 - 5,6) и 2,9 ммоль/л (95% ДИ: 2,4 - 3,4).

Анализ уровня фракции выброса (ФВ) ЛЖ у пациентов с ИБС, полученный при выполнении ЭхоКГ, показал, что во всех случаях она была выше 50% (61,4% (95% ДИ: 59,4 - 63,3)).

### 2.1.6 Данные коронароангиографии у пациентов с ИБС

Всем пациентам в плановом порядке до выполнения 4D СЭхоКГ + ПДЛЖ с АТФ проведена КАГ. Исследование проводилось на ангиографах GE Innova IGS 530 (Дженерал Электрик, США) в клинике РостГМУ и PHILIPS Allura XPER FD20 (Royal Philips, Нидерланды) в ЦГБ г. Азова по стандартной методике трансрадиальным доступом. Пример проведенной КАГ с обнаруженным гемодинамически значимым стенозом ПМЖВ у больного Ш. представлен на Рисунке 3.

Гемодинамически значимым поражение коронарной артерии считалось при наличии окклюзии или стеноза 70% и более.

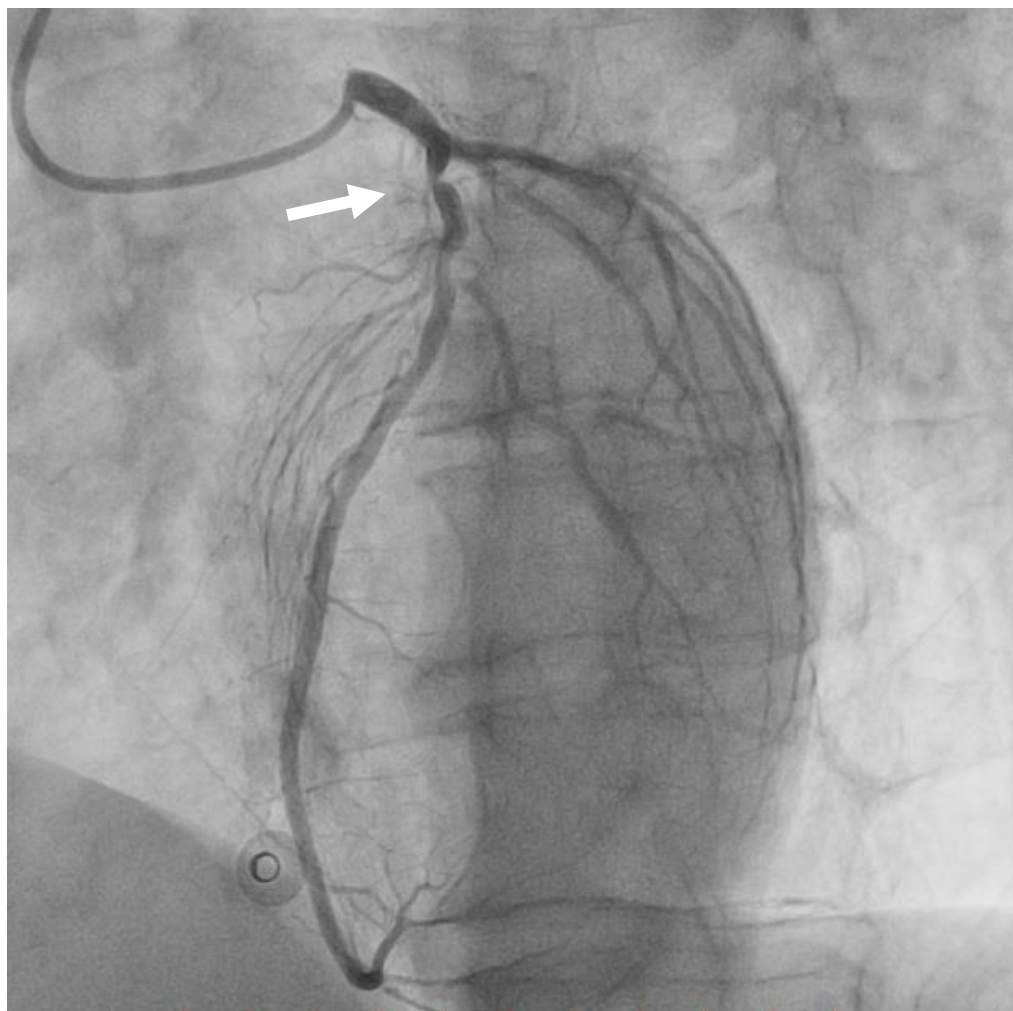


Рисунок 3 – Коронароангиография. Гемодинамически значимый стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (Пациент М., Мед/карта 2/15-2018)



У 8 (25,0%) пациентов обнаружено однососудистое поражение, у 14 (46,7%) – двухсосудистое, у 10 (31,2%) – трехсосудистое поражение коронарных артерий (Рисунок 4). Структура гемодинамически значимых поражений коронарного русла с оценкой тяжести поражения в баллах по шкале SYNTAX Score (Karpetein A. P. et al., 2006; SYNTAX Score, 2016) представлена в Таблице 3. Среднее значение величины SYNTAX Score составило 14,9 (95% ДИ: 11,9–17,6).

Всего с гемодинамически значимым поражением ствола ЛКА было 3 человека, ПМЖВ – 25 человек, ОВ – 17 человек, ПКА – 22 человека. В подгруппу низкого риска SYNTAX Score (0–22 баллов) попало 26 человек, промежуточного риска (23–32 баллов) – 5 человек, высокого (больше 32 баллов) – 1 человек (Калькулятор SYNTAX Score, 2019).

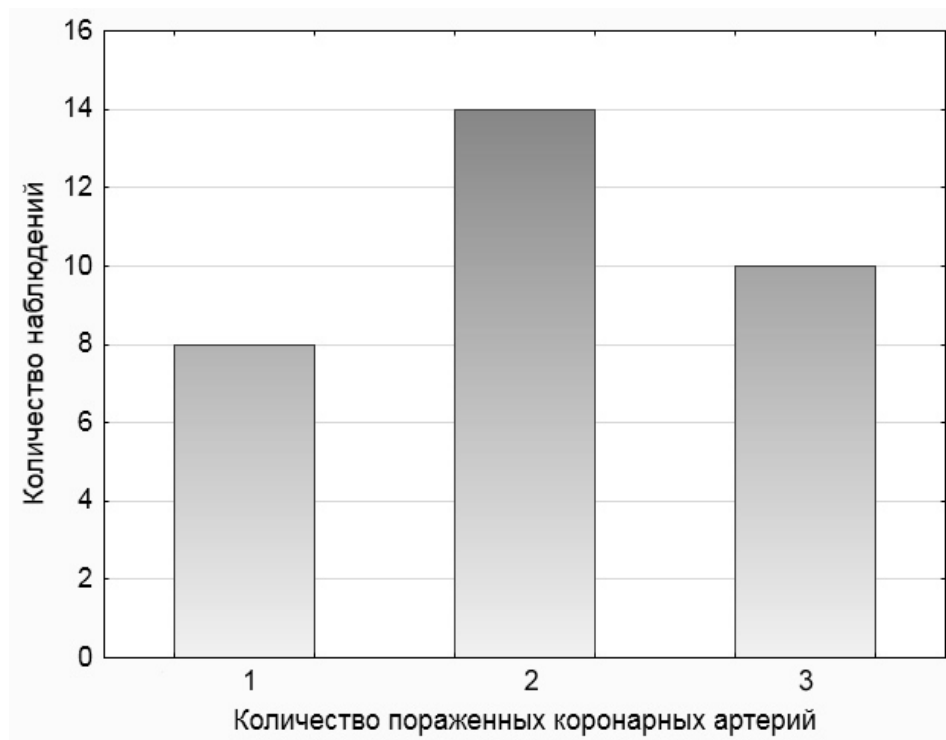


Рисунок 4 – Количество пациентов ИБС с одно-, двух- и трехсосудистым поражением коронарных артерий

Таблица 3 – Структура и локализация гемодинамически значимых поражений коронарных артерий у пациентов ИБС с оценкой тяжести поражения по шкале SYNTAX Score

№ пациента по порядку	Структура поражения коронарных артерий	SYNTAX Score (баллы)
1.	ПМЖВ	7
2.	ПМЖВ, ПКА, ОВ	13
3.	ОВ, ПМЖВ	10
4.	ПМЖВ, ПКА, ОВ	15
5.	ствол ЛКА, ПМЖВ, ПКА, ОВ	26
6.	ОВ, ПКА	12
7.	ОВ	3
8.	ПМЖВ, ПКА	12
9.	ПМЖВ, ПКА	9
10.	ПМЖВ, ПКА	29,5
11.	ствол ЛКА, ПМЖВ, ПКА	35,5
12.	ПМЖВ, ПКА	15
13.	ПМЖВ, ПКА	27,5
14.	ПМЖВ	8
15.	ОВ, ПКА	10
16.	ПМЖВ	5
17.	ПМЖВ, ПКА	16
18.	ствол ЛКА	12
19.	ПМЖВ	12
20.	ПМЖВ, ПКА, ОВ	16
21.	ОВ, ПМЖВ	15
22.	ПМЖВ, ПКА, ОВ	14
23.	ОВ, ПМЖВ	13
24.	ПКА	6
25.	ПМЖВ, ПКА, ОВ	27,5
26.	ОВ, ПКА	12
27.	ПМЖВ, ПКА	15
28.	ПМЖВ, ПКА, ОВ	15
29.	ПМЖВ, ПКА, ОВ	13
30.	ПМЖВ-ПКА	29,5
31.	ПМЖВ, ПКА, ОВ	14
32.	ПКА	6

Примечание: Ствол ЛКА – ствол левой коронарной артерии, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, ОВ – огибающая ветвь левой коронарной артерии, ПКА – правая коронарная артерия

### 2.1.7 Регистрация показателей продольной деформации левого желудочка с помощью программы трехмерного пространственного спекл-трекинга и автоматизированной визуализации функции сердца во время СЭхоКГ

Всем обследованным выполнена 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ. Применен ультразвуковой сканер Вивид Е95 (Дженерал Электрик, США), оснащенный матричным объемным секторным датчиком 4V-D, а также использованы технологии автоматизированной визуализации функции сердца (AFI) и пространственного спекл-трекинга в реальном масштабе времени.

Протокол исследования был утвержден этическим комитетом РостГМУ в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации от 1964 г (World Medical Association, 2013). Все пациенты и здоровые лица перед 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ подписывали информированное добровольное согласие на проведение теста.



Рисунок 5 – Шприцевой дозатор Инстилар-1438

СЭхоКГ проводилась в манипуляционном кабинете, оснащенном электрокардиографом, мешком Амбу и дефибриллятором, при участии а) врача-кардиолога, который на протяжении всего теста проводил мониторинг ЭКГ показателей в 12 отведениях, и б) врача-реаниматолога, который контролировал

состояние пациента, уровень АД, ЧСС и при необходимости мог ввести антидот аминафиллин. АТФ (ВИАЛ, Россия) вводился в/в интракубитально в левую руку обследуемого с помощью шприцевого дозатора Инстилар-1438 (Диксион, Россия) (Рисунок 5).

Пациент во время нагрузочной пробы находился в положении на левом боку, что улучшало визуализацию ЛЖ (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Выполнение трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом и автоматизированной оценкой продольной деформации левого желудочка в манипуляционном кабинете на ультразвуковой сканере Вивид Е95 с использованием матричного объемного секторного датчика 4V-D (Пациент К., Мед/карта 1/26-2018)

После наложения электродов ЭКГ датчик размещался в области верхушки ЛЖ и в 2D режиме визуализации выбиралась точка, из которой выводились оптимальные апикальные сечения ЛЖ. Затем включалась программа 4D визуализации с использованием режима крупного сектора. Перед записью объемного видеоклипа выполнялась оптимизация изображения с помощью регуляции параметров размера объемного изображения и частоты кадров (частота обновления объемного изображения должна составлять не менее 40% от ЧСС). Если ЛЖ полностью размещался в объемном секторе и качество изображения было хорошим, использовался режим записи одного сердечного цикла. В противном случае размеры сектора увеличивались и применялся режим записи нескольких сердечных циклов с синхронизацией по ЭКГ и устранением артефактов «сшивания». Время закрытия аортального клапана (момент завершения систолы) определялось автоматически на основе анализа временного сокращения всех сегментов ЛЖ (кривые деформации).

Запись объемного пула данных проводилась на фоне кратковременной задержки дыхания пациента (в основном в фазе выдоха), что улучшало качество видеозаписи. Изображение на экране монитора в момент записи кинопетли представлено на Рисунке 7.

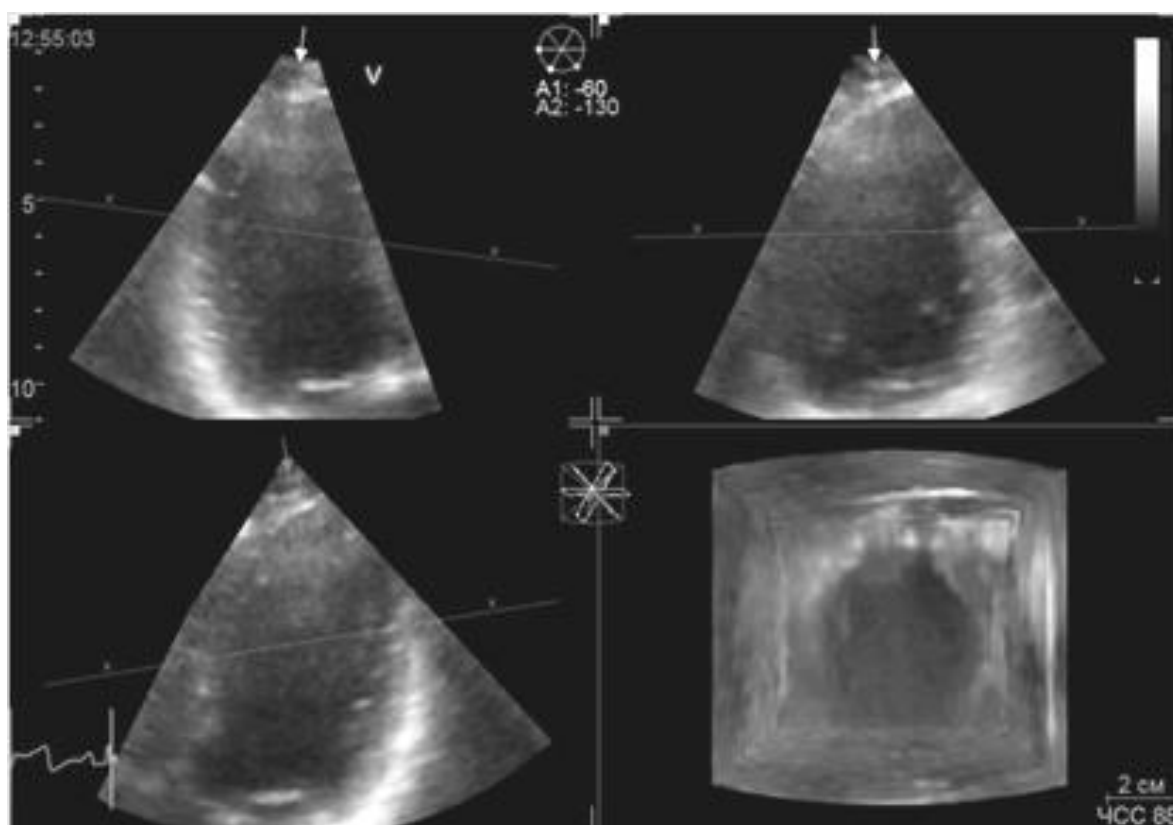


Рисунок 7 – Объемный сектор и сечения левого желудочка в 3-х плоскостях из апикальной позиции датчика (4-камерное, 3-камерное, 2-камерное) на экране монитора при записи объемной кинопетли (Пациент Р, Мед/карта 1/25-2018)

Для обработки зарегистрированного видеоряда и автоматизированного расчета количественных показателей активировалась программа AFI (Automatic Function Imaging). При этом запускался процесс «Объем/Автоматический количественный анализ ЛЖ в режиме 4D». Сначала проводилось автоматизированное распознавание конечно-диастолического контура эндокарда ЛЖ (с возможностью его ручной коррекции), а затем точно также – конечно-систолического. После этого автоматически рассчитывались показатели ЧСС, конечно-систолический, конечно-диастолический, ударный и минутный объемы ЛЖ, фракция выброса ЛЖ и индекс сферичности.

Следующим шагом в анализе 4D эхо-данных был расчет массы миокарда ЛЖ. После активации этой функции автоматически очерчивались контуры эпикарда (опять с возможностью корректировки в ручном режиме), а затем проводилось

вычисление показателя массы, который добавлялся к ряду уже рассчитанных структурных и функциональных параметров ЛЖ (Рисунок 8).

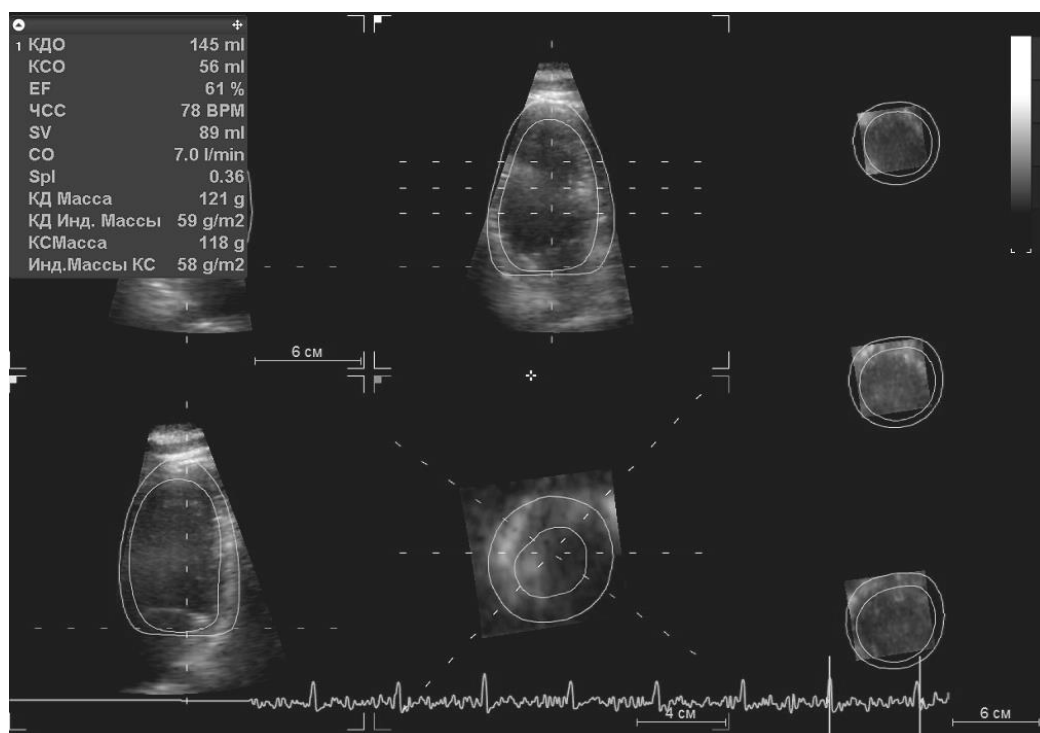


Рисунок 8 – Автоматизированный расчёт ряда структурных и функциональных показателей ЛЖ в ходе реализации технологии AFI (Automatic Function Imaging) (Пациент Р., мед/карта 1/25-2018)

Завершающим шагом в обработке информации был автоматизированный расчет показателей глобальной и сегментарной деформации миокарда ЛЖ. При активации функции «Результаты оценки деформации 4D» на экране монитора появляются следующие данные (Рисунок 9):

- 4D изображение ЛЖ с цветовой кодировкой параметров деформации / множественные виртуальные анимированные срезы ЛЖ из апикальной позиции и по короткой оси;

- кривые для отдельных сегментов ЛЖ, отображающие графическую зависимость выбранного параметра от времени, а также усредненные кривые;

– настраиваемая круговая («полярная») диаграмма с цветовой кодировкой степени деформации, индикацией качества отслеживания и сегментными значениями.

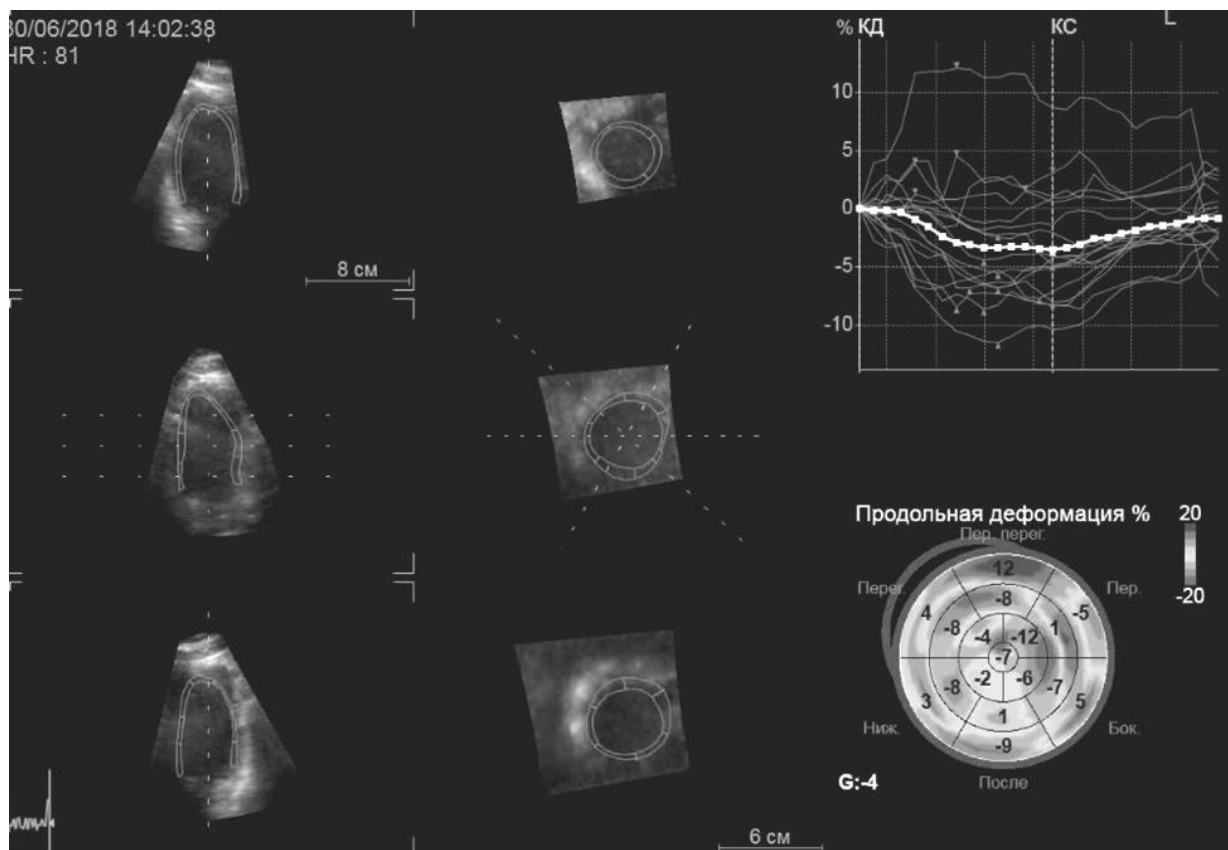


Рисунок 9 – Результаты оценки продольной деформации левого желудочка в трехмерном режиме визуализации в реальном масштабе времени при использовании технологий автоматизированной визуализации функции сердца и пространственного спекл-трекинга (Пациент П., мед/карта 2/18-2018)

При анализе полученной информации мы выбрали формат оценки глобальной и сегментарной ПДЛЖ в виде «полярных» диаграмм (круговая диаграмма, диаграмма «бычий глаз»). При этом использовалась схема деления ЛЖ на 17 сегментов, предложенная Американским Обществом Эхокардиографии и Европейской Ассоциацией Кардиоваскулярной Визуализации (Lang R.M. et al., 2015) (Рисунок 10). Эта же схема использовалась нами и при визуальной оценке локальной/сегментарной сократимости миокарда.



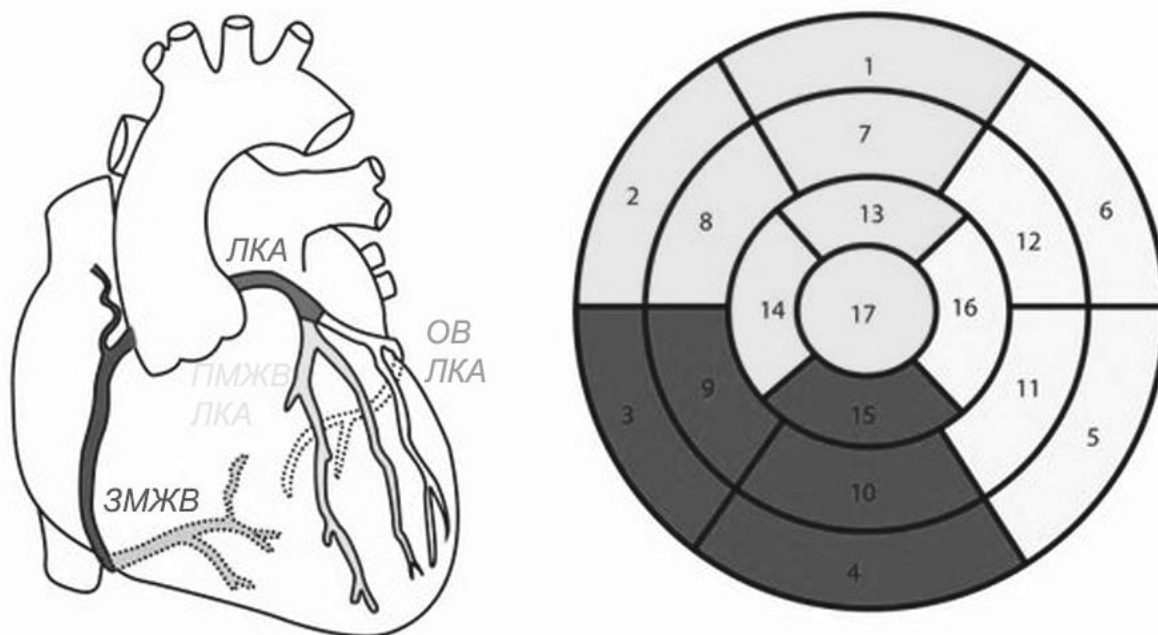


Рисунок 10 – Схема деления левого желудочка на 17 сегментов в соответствие с кровоснабжением из той или иной коронарной артерии, предложенная Американским Обществом Эхокардиографии и Европейской Ассоциацией Кардиоваскулярной Визуализации (где ЛКА – ствол левой коронарной артерии, ОВ – огибающая ветвь левой коронарной артерии, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, ПКА/ЗМЖВ – правая коронарная артерия/задняя межжелудочковая ветвь огибающей ветви)

4D ЭхоКГ данные записывались на протяжении нагрузочной пробы с АТФ трижды: до начала введения, во время введения и после окончания введения стресс-агента.

### 2.1.8 Тестирование нового алгоритма

При тестировании нового алгоритма нагрузочной пробы анализировалась частота достижения состояния субмаксимального расширения коронарных артерий (субмаксимальной гиперемии миокарда), вероятность появления осложнений и побочных эффектов введения АТФ, а также возможности их купирования, процент регистрации 4D эхо-данных, приемлемых для последующей обработки. Апробация вновь созданного алгоритма проведена сначала на группе здоровых лиц, а затем и у пациентов с ИБС (Рисунок 2).

### 2.1.9 Разработка нормативных значений глобальной и сегментарной ПДЛЖ

Нормативные значения глобальной и сегментарной ПДЛЖ при выполнении нагрузочной пробы с АТФ определены у тех же 15 здоровых лиц (Рисунок 2). Рассчитаны показатели ПДЛЖ для всех трех этапов СЭхоКГ.

#### 2.1.10 Оценка воспроизводимости модифицированной методики 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ

Воспроизводимость показателей глобальной и сегментарной ПДЛЖ во время пробы с АТФ проанализирована в группе здоровых лиц для случаев повторных измерений одним и двумя исследователями (Рисунок 2). Применена графическая методика Бланда–Альтмана (Гланц С., 1999; Bland J.M., Altman D.G., 1986). При этом для оценки уровня систематических отклонений анализировалась разница между двумя измерениями, также сравнивались стандартные отклонение разностей измерений с величиной самого показателя ПДЛЖ и оценивалось отсутствие/наличие зависимости разности измерений от величины оцениваемого показателя. Хороший уровень воспроизводимости констатировали тогда, когда разности значений двух измерений попадали в зону  $\pm 1,96$  стандартного отклонения средней разности измеренного показателя либо выходили из нее не чаще чем в 4% случаев. Для анализа выборочно взяли показатели глобальной ПДЛЖ и ПДЛЖ в 1 сегменте ЛЖ до пробы и во время пробы с АТФ.

#### 2.1.11 Хронометраж новой методики 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ

Хронометраж новой методики 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ осуществляли с помощью электронного хронометра Casio HS-6-1 (Casio Computer Co, Япония). Фиксировали общую продолжительность проведения пробы начиная с подготовительного этапа (включение оборудования, укладка пациента, катетеризация

подкожной вены, подключение инфузомата и т.д.) до ее завершения (составления заключения о результатах пробы). Хронометраж проводили у всех обследованных для случаев автоматизированного цветового и пошагового количественного определения ПДЛЖ.

#### 2.1.12 Принципы формирования заключения по проведенной нагрузочной пробе с АТФ

Проба расценивалась как положительная при регистрации изменений хотя бы по одному из четырех мониторируемых параметров: а) развитие во время в/в введения или в течение 5 мин после окончания введения АТФ приступа стенокардии; б) появление ЭКГ сдвигов, характерных для ишемии (подъема сегмента ST на ЭКГ на 2 мм и более либо косонисходящей или горизонтальной его депрессии более чем на 2 мм); в) выявление при визуальном контроле новых зон асинергии, затрагивающих более одного сегмента миокарда ЛЖ, либо усиление степени асинергии, обнаруженной исходно; г) обнаружение новых зон снижения систолической деформации миокарда, затрагивающих более одного сегмента, либо усиление степени нарушений деформации, обнаруженных до пробы (Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2007; Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., 2011; Sicari R. et al., 2009; Smiseth, O.A., 2016). При отсутствии подобных изменений проба считалась отрицательной. Проба рассматривалась как незавершенная при возникновении осложнений, заставлявших досрочно прекратить пробу, либо при отсутствии у пациента адекватного гемодинамического ответа на введение АТФ.

#### 2.2 Анализ результативности 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ в выявлении симптом-связанных коронарных артерий

Показатели результативности 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ в выявлении симптом-связанных коронарных артерий оценены у 32 пациентов с ИБС (см. Рисунок 2). Для сравнительного анализа эффективности обнаружения причинно-

следственных связей между гемодинамически значимыми стенозами и окклюзиями коронарных артерий и появлением зон ишемии миокарда ЛЖ в зоне кровоснабжения этих артерий на фоне введения вазодилататора сопоставлялись данные визуального контроля локальной сократимости с данными автоматизированного цветового (с оценкой красно/синей колористической картины на полярной диаграмме) либо пошагового сегментарного (с количественной оценкой по каждому из 17-ти сегментов ЛЖ) анализа продольной деформации миокарда.

В качестве визуального маркера появления/усиления миокардиальной ишемии во время фармакологической пробы принимали обнаружение: а) углубления нарушений локальной сократимости миокарда (переход от умеренной гипокинезии к выраженной, от гипокинезии к акинезии), б) расширения имеющихся изначально зон нарушения локальной сократимости, в) появления новых зон асинергии (Бокерия Л. А. с соавт., 2005; Fihn S. D. et al., 2012; Sicari R. et al., 2009).

При использовании анализа ПДЛЖ для выявления ишемии критерием появления/усиления нарушения кровоснабжения миокарда ЛЖ считали: а) углубление деформационных нарушений, б) расширения имеющихся изначально зон нарушения деформации, в) появление новых зон ухудшения деформации (Алехин М.Н., 2017; Андреева, А.Е., 2010). Критериями ухудшения процессов деформации во время нагрузочной пробы при автоматизированном цветовом анализе был переход региональной раскраски полярных диаграмм от красного к розовому, от розового к голубому и от голубого к синему, а при пошаговом количественном анализе – повышение значения сегментарного показателя на втором этапе пробы на 5% и более, по сравнению с значением на первом этапе пробы (Андреева, А.Е. и соавт., 2010; Voigt, J.U. et al., 2003).

## 2.3 Статистический анализ

### 2.3.1 Определение объема выборки по данным пилотного исследования

Из существующего достаточно большого набора методов для определения минимального объема выборки, необходимого для получения статистически достоверных выводов в конкретной научной ситуации (Наркевич А.Н., Виноградов К.А., 2019; Отдельнова К.А., 1980; Altman D.G., 1980), нами выбран простой, но эффективный метод Lehr R. (1992). Значение ошибки первого рода  $\alpha$  (уровень значимости) мы выбрали 0,05, а ошибки второго рода  $\beta$  (статистическая мощность  $1-\beta$ ) – 80%, что является обычной практикой для медицинских исследований.

Количество обследованных больных ИБС на начальном этапе исследования (пилотное исследование) у нас было 10. При применении у этих пациентов метода традиционной визуальной оценки зон ишемии во время нагрузочной пробы (по появлению или усилению исходной асинергии) симптом-связанные коронарные артерии удалось выявить в 30% случаев, а при применении метода оценки продольной деформации миокарда левого желудочка - уже в 60% (Рисунок 11).

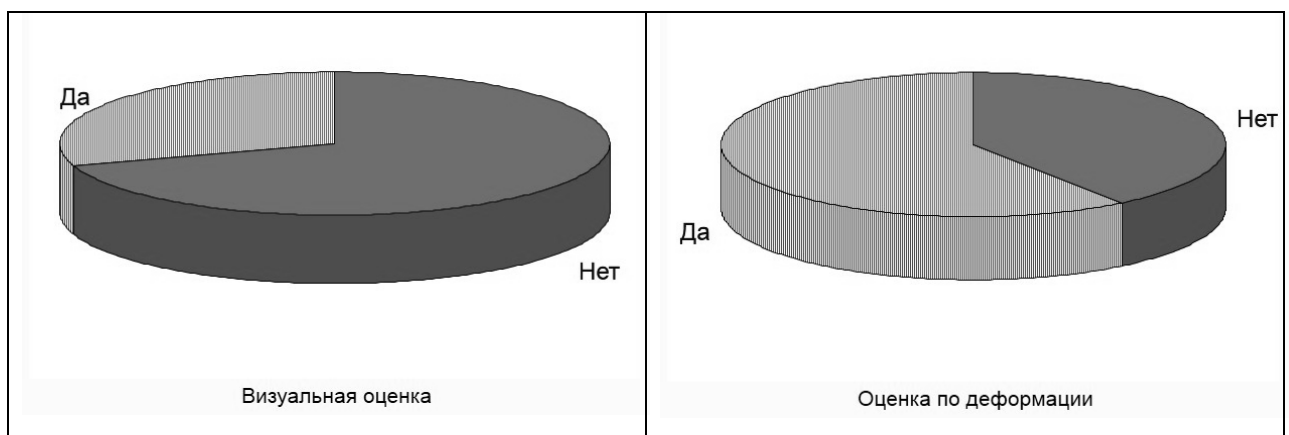


Рисунок 11 – Результаты выявления зон ишемии миокарда левого желудочка во время выполнения 4D СЭхоКГ с АТФ при использовании двух методов: визуальной оценки сегментарной сократимости левого желудочка и анализа продольной деформации

Как видно из Рисунка 11, различие показателей оказалось достаточно рельефным. Согласно методике R. Lehr первоначально мы определили стандартизованную разность  $\Delta$  (1):

$$\begin{aligned} P &= \frac{P_1 - P_2}{2} \\ \Delta &= \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{P(100 - P)}} \end{aligned} \quad (1)$$

где

$P_1$  – доля признака при применении первого метода,

$P_2$  – доля признака при применении второго метода.

Затем мы подставили полученное значение  $\Delta$  в формулу R. Lehr (2):

$$n = \frac{16}{\Delta^2} \quad (2)$$

где

$n$  – минимальное количество лиц для включения в исследование.

В результате проведенных расчетов мы получили ответ - 23 человека. Таким образом минимально необходимое количество пациентов для получения статистически достоверных выводов при проведении 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ и сравнении эффективности двух методик в выявлении зон ишемии миокарда левого желудочка составляет 23 человека.

В нашем же исследовании в итоге было набрано 32 пациента с ИБС, что с запасом превышает первоначально определенный нижний лимит объема выборки для получения статистически достоверных выводов.

### 2.3.2 Принципы и методы статистической обработки материала

При решении вопроса о формате представления данных и выборе методов статистического анализа для нашего исследования предварительно была проанализирована современная литература по вопросам статистики (Гланц С., 1999; Кормен Т. с соавт., 2019; Наркевич А.Н., 2019; Отдельнова К.А., 1980; Реброва О.Ю., 2002; Altman D.J., 1992; Bland J.M., Altman D.J., 1986).

Учитывая то обстоятельство что, а) применение параметрических и непараметрических методов для сравнительного анализа при нормальном распределении признаков дает сходные по точности результаты, б) применение параметрических методов при ненормальном распределении признаков дает неточные результаты, а непараметрических – более точные, решено при анализе в нашем исследовании во всех случаях использовать именно последние. В связи с этим описательные статистики изучаемых признаков решено представить в виде либо средней величины и 95% доверительного интервала (ДИ), либо медианы и нижнего и верхнего квартилей.

Для оценки подчиненности изучаемых показателей нормальному закону распределения применен тест Колмогорова-Смирнова. Забегая вперед, хочется сказать, что при обработке итоговых данных по 93 показателям, нормальный характер распределений значений признаков был установлен лишь в 5,3% случаев, что лишний раз подтвердило обоснованность первоначального выбора.

Для сравнений качественных показателей применен точный метод Фишера (как рекомендованный для использования при относительно небольших выборках). Сравнение количественных показателей проведено с помощью теста Вилкоксона. Корреляционный анализ выполнен с применением непараметрического  $r$ -критерия Спирмена.

Для анализа значимости сравниваемых методик диагностики применен показатель чувствительности (Ч) и методика оценки шансов (ОШ). В качестве референтного метода использованы данные КАГ.

При математической обработке данных применен пакет прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Воспроизводимость показателей ПДЛЖ оценена с помощью программы Biostat 3.03 (McGraw-Hill, Inc., США).

Необходимо отметить, что нулевая гипотеза отклонялась при  $p < 0,05$ .



## ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА НОВОГО АЛГОРИТМА СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ

### 3.1 Выявление и анализ факторов, влияющих на проведение СЭхоКГ с АТФ

Первым шагом в разработке оптимального алгоритма нагрузочной пробы с АТФ стал расширенный поиск научных публикаций по изучаемой тематике (базы данных eLibrary.ru, Medline/PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey, Wiley Online Library, ResearchGate; ключевые слова «стресс-тест с АТФ», «нагрузочная проба с АТФ» / «ATP stress-test», «adenosine triphosphate») для определения спектра факторов, влияющих на эффективность и безопасность проведения стресс-теста с этим фармакологическим агентом. В результате поиска обнаружено довольно ограниченное число публикаций – 48 научных работ, в основном из 90-х годов прошлого века. При сужении круга поиска разделом ЭхоКГ и применении ключевых слов «стресс-эхокардиография», «АТФ» / «stress-Echo», «adenosine triphosphate», «АТР» нами обнаружено только 9 зарубежных публикаций, (Fukai T., et al., 1995; Gunji K. et al., 2015; Harada M. et al., 1998; Li W. H. et al., 2013; Shin J. H. et al., 1997; Shishido T. et al., 1999; Takeuchi M. et al., 2002; Takagi T. et al., 2006; Otani K. et al., 2004), и ни одной отечественной работы. Таким образом выяснилось, что в нашей стране целенаправленных исследований по изучению возможности и эффективности применения АТФ для ЭхоКГ диагностики кардиальной патологии, а также обоснованию оптимального протокола исследования ранее не проводилось. Это и послужило основанием к проведению настоящего исследования.

Перечисление наиболее весомых из выявленных при анализе литературы факторов, влияющих на проведение стресс-теста с АТФ, а также наши рассуждения по их учету при разработке нового алгоритма нагрузочной пробы с АТФ представлены ниже.

### 3.1.1 Определение показаний к выполнению СЭхоКГ с АТФ

Ранее было продемонстрировано, что при выполнении СЭхоКГ с АТФ зоны миокардиальной ишемии или рубцовой ткани практически всегда выявляются при трехсосудистом характере поражения коронарных артерий (чувствительность до 100%), реже – при двухсосудистом (чувствительность 75–86%), еще реже – при однососудистых (чувствительность 50–59%) (Fukai T., et al., 1995; Harada M. et al., 1998). Y. Miyazono et al. (1998) приводит данные о том, что чувствительность и специфичность СЭхоКГ с АТФ в детекции ИБС у пациентов без ИМ в анамнезе составляет 70% и 86%, а при наличии данных о перенесенном ИМ – уже 78% и 93%, соответственно.

Учитывая вышесказанное, разумно проведение СЭхоКГ с АТФ планировать не для первичной диагностики ИБС, а для оценки функциональной значимости уже подтвержденных ангиографически гемодинамически значимых и пограничных стенозов, для идентификации симптом-связанных коронарных артерий, а также вынесения суждения о риске неблагоприятных исходов у больных с ИБС (Шляхто Е.В., 2015; Fihn S.D. et al., 2012; Montalescot G. et al., 2013; Sicari R. et al., 2009). Кроме того, такое исследование можно считать полезным в плане верификации ИБС при невозможности интерпретации ЭКГ во время теста с физической нагрузкой (блокада левой ножки пучка Гиса, наличие кардиостимулятора) либо при невозможности выполнения физической нагрузки самим пациентом (Fihn S.D. et al., 2012; Montalescot G. et al., 2013; Sicari R. et al., 2009).

### 3.1.2 Определение противопоказаний к пробе с АТФ

Необходим предварительный скрининг пациентов на предмет выявления противопоказаний к проведению пробы. Так, проведение пробы с АТФ не показано пациентам с наличием бронхоспастического синдрома, брадиаритмии, а-в блокады II–III степени и при выраженной артериальной гипотонии (систолическое АД ниже 100 мм рт. ст.) (Карпова И.Е. и соавт., 2014; Marwick T.H., 1997;

Sicari R. et al., 2009). Учет этих факторов позволяет снизить риск возникновения во время пробы серьезных осложнений, число случаев досрочного прекращения пробы и, соответственно, неопределенных результатов нагрузочного теста.

### 3.1.3 Подготовка СЭхоКГ с АТФ

Важным фактором, влияющим на достоверность получаемой во время пробы информации, является тщательная подготовка к ее выполнению. За 24 ч до выполнения пробы необходима отмена препаратов группы метилксантинов (кофеин, теобромин, теофиллин и его водорастворимые соли), желательно ограничение приема либо отмена препаратов, повышающих концентрацию теофиллинов ( $\beta$ -адреноблокаторы, циметидин, эритромицин, антагонисты кальция) или потенцирующих действие аденозина (дипиридамола); также требуется полное исключение употребления кофе, чая, шоколада, колы (Карпова И.Е. и соавт., 2014; Coma-Canella I. et al., 2006; Marwick T.H., 1997). Проба должна выполняться строго натощак (не ранее чем через 4 ч после последнего приема пищи).

### 3.1.4 Организация взаимодействия с пациентом во время пробы

Не менее важным фактором успешного проведения и завершения пробы является создание условий для тесного продуктивного взаимодействия медиков и пациента (Вольская Е.В., 2013; Urquhart J., 1996). Пациенту при нагрузочном тесте отводится не пассивная, а активная роль. Он заранее получает информацию о спектре типичных реакций организма и ощущениях, появляющихся при введении АТФ, а также инструктируется о необходимости быть в постоянном контакте с медицинским персоналом, проводящим пробу, по поводу малейших изменений своего самочувствия. Такая подготовка полностью устраняет эффект неожиданности на реакции от введения АТФ, успокаивает обследуемого, делает его активным участником процедуры, исключает сбои в графике проведения

пробы и преждевременное ее прекращение по требованию пациента вследствие испуга и развития панической реакции.

### 3.1.5 Начальная дозировка препарата

Известно, что максимальная дилатация коронарных сосудов может быть достигнута только в одном случае – во время реперфузии после перенесенной кратковременной окклюзии коронарной артерии; в ответ на введение вазодилататоров (папаверина, дипиридамола, аденозина, АТФ) возможно формирование только субмаксимального расширения коронарного русла (De Bruyne В. et al., 2003; Jeremias А. et al., 2000). А необходимым требованием для получения адекватной информации о состоянии регионального коронарного кровоснабжения во время нагрузочной пробы является формирование максимально возможного уровня дилатации коронарного русла, то есть, соответствующего субмаксимальному (Hau W.K, 2004; Pijls N.H., 2013; Tsang K.H., et al., 2015).

Ранее было показано, что субмаксимальная дилатация коронарных артерий (субмаксимальная гиперемия миокарда) при интракубитальном пути введения АТФ может быть получена только при введении препарата в дозе не менее 140 мкг/кг/мин, причем это состояние достигается не раньше, чем через 2 мин от начала инфузии (De Bruyne В. et al., 2003; Yonezawa Y. et al., 1995). Таким образом, начальная скорость введения препарата должна составлять 140 мкг/кг/мин, а запись параметров стресс-ЭхоКГ желательно начинать через 3 мин от начала в/в введения АТФ.

### 3.1.6 Критерии достижения субмаксимальной вазодилатации коронарного русла

При введении АТФ одновременно с формированием гиперемии миокарда развиваются и системные кардиоваскулярные эффекты – снижение АД и учащение пульса (De Bruyne В. et al., 2003; Jeremias А. et al., 2000; Miyagawa M. et

al., 1995, 2016). По нашему мнению, именно снижение систолического АД на 5 мм рт. ст. и более является наиболее важным маркером достижения эффективной системной и коронарной вазодилатации. Нет снижения АД – нет и состояния субмаксимального расширения артериального коронарного русла. Вторым по значению маркером, как нам представляется, является повышение ЧСС на 5 и более ударов в минуту. К другим признакам, косвенно подтверждающим адекватность дозировки АТФ, можно отнести: появление чувства жара в лице, тяжести в голове или животе, онемения в шее, спине, затруднения при дыхании (Карпова, И.Е. и соавт., 2013; Fukai T. et al., 1995; Miyagawa M. et al., 1995; Miyazono Y. et al., 1998; Tsang K.H. et al., 2015). Мы считаем, что, если через 2 мин после начала инфузии АТФ систолическое АД не снижается минимум на 5 мм рт. ст. от исходного, – необходимо повышение дозы препарата.

### 3.1.7 Уровни повышения дозировки препарата

Ранее было продемонстрировано, что при в/в введении АТФ либо аденозина в дозе 140 мкг/кг/мин у 16–18% пациентов субмаксимальной коронарной вазодилатации не развивается (De Bruyne V. et al., 2003; Djordjevic-Dikic, A.D. et al., 1996; Jeremias A. et al., 2000; Karamitsos, T.D. et al., 2010; Shiode N. et al., 1998). У таких пациентов нет и отчетливого системного кардиоваскулярного ответа (снижение АД и повышение ЧСС). Мы полагаем, что в такой ситуации темп введения АТФ целесообразно в течение минуты повысить сначала до 175, а при отсутствии эффекта – и до 210 мкг/кг/мин. Дальнейшее повышение дозировки проводить не следует – это чревато прогрессивным и опасным снижением уровня АД (Jeremias A. et al., 2000).

### 3.1.8 Регистрация ЭхоКГ параметров

Одни и те же ЭхоКГ параметры должны регистрироваться трижды:

а) до начала инфузии АТФ;

б) при достижении состояния максимальной гиперемии миокарда (снижение систолического АД на 5 мм рт. ст. и более), но не ранее чем через 3 мин от начала инфузии, либо при развитии приступа стенокардии или появлении сдвигов ишемического характера на ЭКГ;

в) через 5 мин после окончания введения препарата. Отсроченная запись ЭхоКГ позволяет различать краткосрочные и устойчивые изменения оцениваемых показателей (второй вариант характерен для более тяжелой картины поражения) (Шляхто, Е.В., 2015; Sicari R. et al., 2009).

### 3.1.9 Купирование осложнений

Осложнения, которые потенциально могут развиваться при в/в введении АТФ, – такие же, как и при введении дипиридамола и аденозина. При введении АТФ описаны снижение систолического АД ниже 90 мм рт. ст. (3% случаев), а-в блокада I–II степени (2%), тяжелый бронхоспазм (0,1%); в такой ситуации остановка введения АТФ и в/в введение эуфиллина позволяют купировать осложнения буквально на кончике иглы (Карпова И.Е. и соавт., 2013; Faulds, D. et al., 1991; Marwick T.H., 1997; Miyagawa M. et al., 2016; Shiode N. et al., 1998; Sicari R. et al., 2009). Следует отметить, что осложнения при проведении нагрузочной пробы с АТФ встречаются намного реже, чем при введении добутамина или дипиридамола, и реже, чем при использовании аденозина (Саидова М.А., 2009; Cho S.G. et al., 2019; Fukai T. et al., 1995; Jeremias A. et al., 2000; Hau W.K., 2004; Marwick T.H., 1997; Miyagawa M. et al., 1995, 2016; Miyazono Y. et al., 1998; Saab R. et al., 2017). Случаев развития инфаркта миокарда, отека легких, а-в блокады III степени при использовании АТФ в качестве фармакологического стресс-агента не описано; нет упоминаний и о летальных исходах.

### 3.1.10 Сопутствующие эффекты

При в/в инфузии АТФ в 80–84% случаев наблюдаются «малые» сопутствующие эффекты: чувство жара, прилива к лицу, комка в горле, сухости во рту, стеснения и покалывания в грудной клетке, тяжести в плече, а также головная боль и тошнота (Карпова И.Е. и соавт., 2013; Fukai T. et al., 1995; He Q. et al., 2002; Jeremias A. et al., 2000; Kinoshita S. et al., 1994; Miyagawa M. et al., 1995; Miyazono Y. et al., 1998; Shiode N. et al., 1998). Как правило, эти эффекты появляются одновременно со снижением АД и могут рассматриваться в качестве дополнительных маркеров достижения адекватной вазодилатации. Указанные симптомы в большинстве случаев легко переносятся пациентами и обычно исчезают в течение 1 мин после окончания введения стресс-агента.

## 3.2 Новый алгоритм СЭхоКГ с АТФ

В результате анализа вышеперечисленных факторов, осмысления их воздействия на ход и результативность проведения нагрузочного теста, а также опыта первых самостоятельных фармакологических проб с АТФ нами был разработан новый алгоритм проведения СЭхоКГ с этим стресс-агентом.

Основные положения нового алгоритма следующие:

1. Необходимы: предварительный отбор пациентов для выполнения нагрузочной пробы с АТФ (пункт 3.1.2), подготовка к проведению пробы (пункт 3.1.3), создание условий для продуктивного взаимодействия медиков и пациента (см. пункт 3.1.4).

2. Показатели АД, ЧСС, ЭКГ, появление и выраженность малых побочных эффектов вазодилатации (пункт 3.1.9) должны мониторироваться на всем протяжении нагрузочной пробы. Необходимо иметь в наличии антидот (эуфиллин) для купирования осложнений (бронхоспазм, атрио-вентрикулярная блокада II–III ст., снижение САД <90 мм рт. ст.).

3. Алгоритм включает в себя три последовательных этапа: регистрация необходимых ЭхоКГ параметров до, во время инфузии АТФ и через 5 минут после ее окончания.

4. Регистрация ЭхоКГ параметров на втором этапе исследования должна начинаться не ранее чем через 3 минуты от начала введения АТФ и только при достижении состояния субмаксимальной дилатации коронарных артерий. Главный критерий достижения этого состояния – стабильное снижение систолического АД (САД) на 5 мм рт. ст. и более (но не ниже 90 мм рт. ст.); дополнительные критерии – увеличение ЧСС, а также появление чувства жара в лице, головокружения, тяжести в голове или животе, онемения в шее, спине, затруднения при дыхании.

5. Начальная доза введения АТФ – 140 мкг/кг/мин. Если через 2 минуты введения препарата систолическое АД не снижается – дозировка должна увеличиться сначала до 175, а затем и до 210 мкг/кг/мин.

В графическом виде новый алгоритм представлен на Рисунке 12.

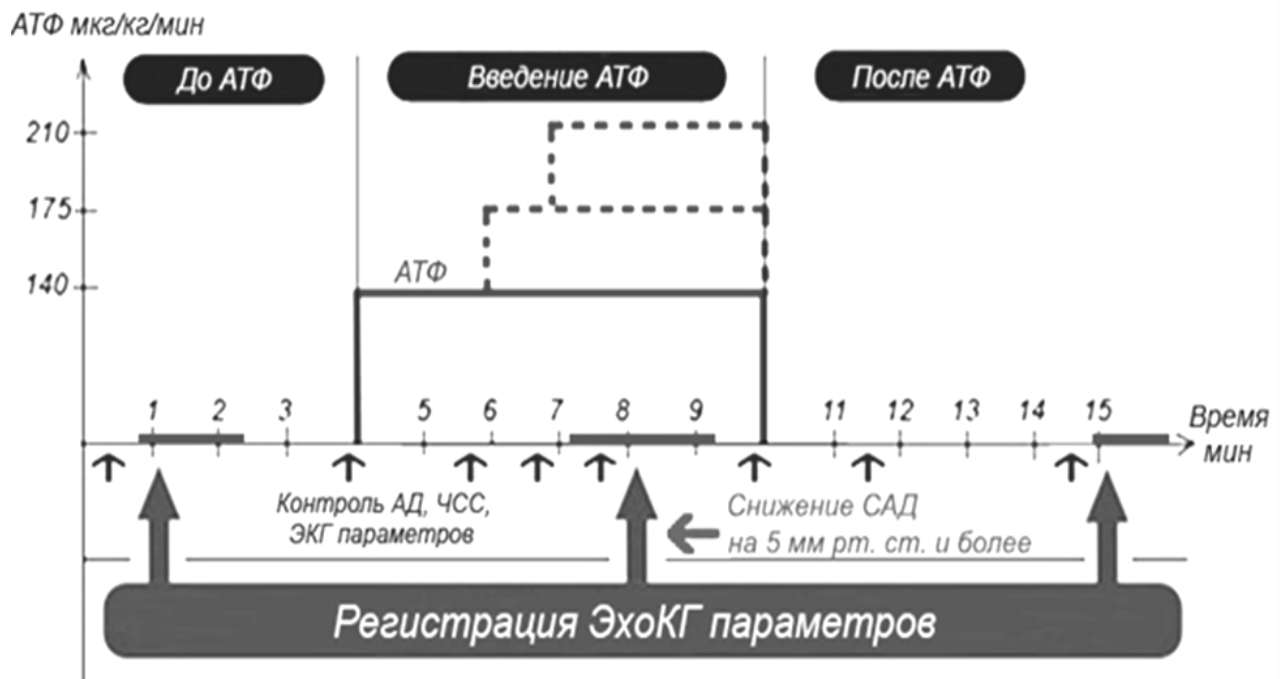


Рисунок 12 – Новый алгоритм СЭхоКГ с АТФ (где АТФ – аденозин-трифосфат; АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭКГ – электрокардиограмма; ЭхоКГ – эхокардиография)



### 3.3 Тестирование нового алгоритма

При тестировании вновь созданного алгоритма СЭхоКГ с АТФ мы анализировали следующие параметры:

- достижение субмаксимальной дилатации артериального коронарного русла, которое мы определяли по наличию снижения САД и увеличения ЧСС;
- необходимость повышения дозы АТФ для достижения состояния субмаксимальной дилатации артериального коронарного русла;
- появление осложнений и «малых» побочных эффектов на введение вазодилататора;
- качество записанных объемных эхо-данных, их приемлемость для последующего анализа;
- продолжительность нагрузочной пробы от ее начала до момента составления заключения о состоянии ПДЛЖ;
- воспроизводимость повторных измерений глобальной и сегментарной ПДЛЖ при измерении одним и двумя специалистами (у здоровых лиц).

#### 3.3.1 Оценка частоты достижения фазы субмаксимального расширения артериального коронарного русла (субмаксимальной миокардиальной гиперемии)

У здоровых лиц до введения АТФ среднее САД равнялось 124,5 мм рт. ст. (95% ДИ: 116,1 – 132,8; колебания от 103 до 150 мм рт. ст.), а в момент записи эхо-данных на втором этапе пробы – 110,0 мм рт. ст. (95% ДИ: 102,5 – 132,8; колебания от 80 до 134 мм рт. ст.) ( $p=0,0007$ ). В среднем САД снизилось во время пробы на 14,6 мм рт. ст. (95% ДИ: 7,4 – 21,8) (Рисунок 13).

У пациентов с ИБС до введения АТФ среднее САД равнялось 135,9 мм рт. ст. (95% ДИ: 126,5 – 145,4; колебания от 104 до 180 мм рт. ст.), а в момент записи эхо-данных на втором этапе пробы – 116,6 мм рт. ст. (95% ДИ: 108,7 – 128,5; колебания от 90 до 175 мм рт. ст.) ( $p<0,0001$ ). В среднем

САД снизилось во время пробы на 17,3 мм рт. ст. (95% ДИ: 13,2 – 21,5) (значимость различий между здоровыми и больными  $p=0,34$ ) (Рисунок 13).

Следует отметить, что снижение САД, свидетельствующее о формировании состояния субмаксимальной вазодилатации, на втором этапе пробы было достигнуто во всех случаях как в группе здоровых лиц, так и в группе больных ИБС. Поэтому незавершенных проб в исследовании отмечено не было.

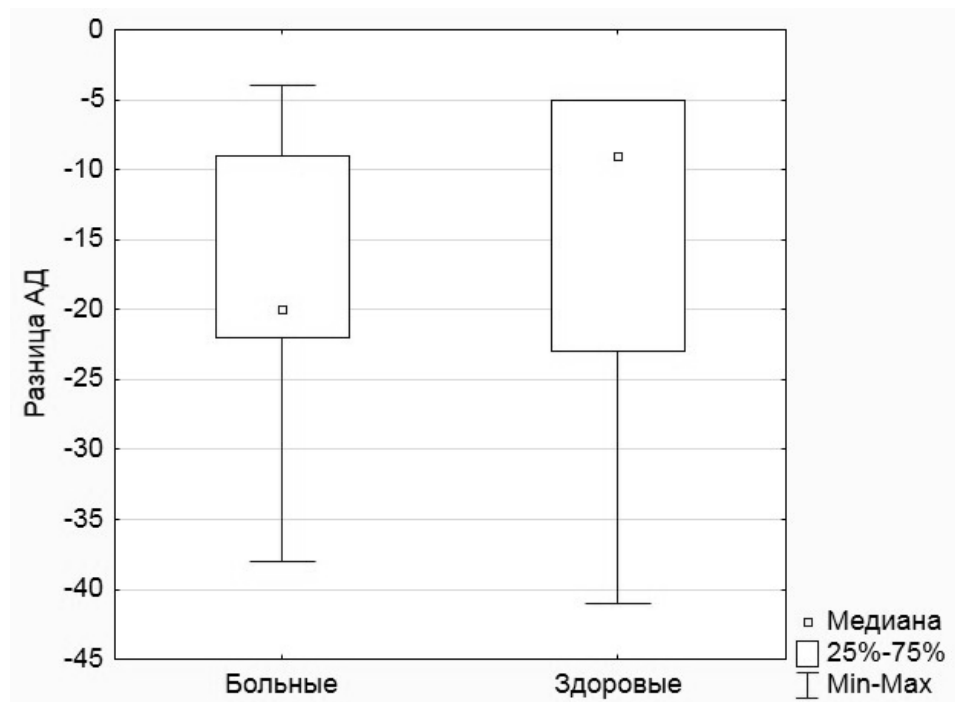


Рисунок 13 – Медиана и межквартильный размах показателя снижения систолического артериального давления на фоне введения аденозинтрифосфата при записи объемных эхо-данных (второй этап стресс-теста) у больных ИБС и здоровых лиц

При анализе изменения ЧСС на фоне введения АТФ получена следующая картина. В группе здоровых лиц до введения АТФ среднее значение ЧСС составило 74,1 в минуту (95% ДИ: 67,5 – 80,7; колебания от 59 до 99 в минуту), а в момент регистрации объемных видеоклипов на втором этапе пробы в среднем значение ЧСС повысилось до 88,6 в минуту (95% ДИ: 83,0 – 94,2; колебания от 70

до 108 в минуту) ( $p < 0,0001$ ). В среднем ЧСС возросла во время пробы на 14,5 ударов в минуту (95% ДИ: 10,0 – 19,0) (Рисунок 14).

В группе пациентов с ИБС до введения АТФ среднее значение ЧСС составило 68,1 в минуту (95% ДИ: 61,6 – 74,5; колебания от 49 до 93 в минуту), а в момент регистрации объемных видеоклипов в среднем значение ЧСС повысилось до 78,7 в минуту (95% ДИ: 74,4 – 84,0; колебания от 63 до 99 в минуту) ( $p < 0,0001$ ). В среднем ЧСС возросла во время пробы на 10,7 ударов в минуту (95% ДИ: 7,7 – 13,6) (значимость различий между здоровыми и больными  $p = 0,20$ ) (Рисунок 14).

Следует отметить, что повышение ЧСС, коррелирующее с достижением состояния субмаксимальной вазодилатации, на втором этапе пробы было достигнуто во всех случаях как в группе здоровых лиц, так и в группе больных ИБС.

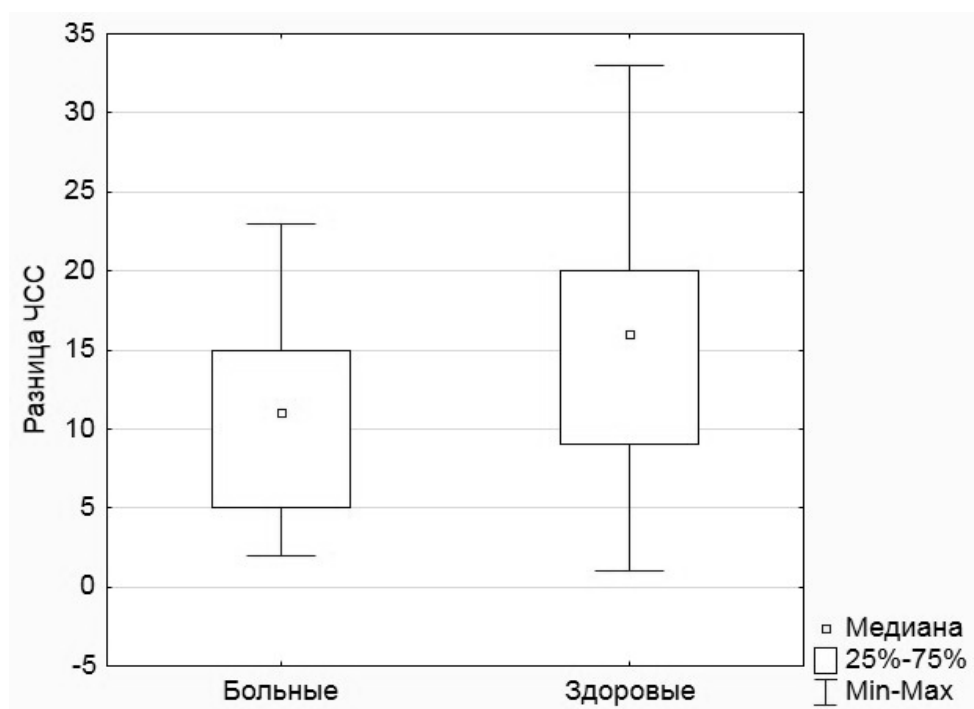


Рисунок 14 – Медиана и межквартильный размах показателя повышения частоты сердечных сокращений на фоне введения аденозинтрифосфата при записи объемных эхо-данных (второй этап стресс-теста) у больных ИБС и здоровых лиц

### 3.3.2 Анализ частоты случаев необходимости повышения дозы АТФ для достижения состояния субмаксимальной дилатации артериального коронарного русла

У здоровых лиц (15 человек) только в одном случае (6,7%) было отмечено отсутствие появления гемодинамических сдвигов на введение АТФ в начальной дозе (140 мкг/кг/мин); при повышении темпа введения препарата до 175 мкг/кг/мин зарегистрировано достижение необходимого уровня вазодилатации (снижение САД на 5 мм рт. ст. и более и учащение пульса).

В группе больных ИБС (32 человека) в пяти случаях (15,6%; уровень различий в частотах между здоровыми и больными  $p=0,39$ ) была отмечена устойчивость к вазодилатирующему эффекту АТФ при использовании начальной дозы препарата (140 мкг/кг/мин). Для достижения состояния субмаксимальной дилатации артериального коронарного русла у 3-х пациентов пришлось увеличить дозировку АТФ до 175 мкг/кг/мин, а у 2-х – довести ее до 210 мкг/кг/мин.

Таким образом с помощью поэтапного повышения дозировки АТФ во всех 47 случаях проведения нагрузочной пробы удалось добиться достижения состояния адекватной миокардиальной гиперемии.

### 3.3.3 Анализ частоты развития осложнений при введении АТФ

В группе здоровых лиц при введении АТФ из спектра возможных осложнений (снижение САД ниже 90 мм рт. ст., а-в блокада I–II ст., бронхоспазм) однократно (6,7%) на фоне введения начальной дозы вазодилататора отмечено кратковременное снижение САД ниже 90 мм рт. ст. При снижении дозировки препарата до 120 мкг/кг/мин САД в течение 15 с повысилось до 100 мм рт. ст., в связи с чем проба была продолжена и успешно завершена.

При анализе вероятности возникновения осложнений в группе больных с ИБС получены следующие результаты: у одного пациента (3,1%) на фоне введения АТФ в дозе 175 мкг/кг/мин и у одного (3,1%) – при дозе 210 мкг/кг/мин

САД снизилось до уровня 80 и 70 мм рт. ст., соответственно, однако простое снижение скорости инфузии препарата до 140 мкг/кг/мин за 20–30 с привело к повышению САД до уровня 95 мм рт. ст. У одного пациента (3,1%) снижение САД сопровождалось и появлением а-в блокада II степени, однако это нарушение проводимости тут же исчезло при повышении уровня САД. Введения эуфиллина ни в одном из случаев не потребовалось. Никаких других осложнений (инфаркт миокарда, а-в блокада III ст., бронхоспазм) в группе больных ИБС зафиксировано не было.

Следует отметить, что различий в частотах выявления осложнений в группах здоровых и больных обнаружено не было ( $p=1,0$ ).

Таким образом, можно констатировать, что осложнения на введение АТФ в дозах 140 – 210 мкг/кг/мин встречаются довольно редко, а снижение скорости введения препарата позволяет в течении 15–30 секунд их нивелировать. Случаев преждевременного прекращения пробы из-за развития осложнений в нашем исследовании отмечено не было.

#### 3.3.4 Анализ частоты развития «малых» побочных эффектов на введение АТФ

У всех обследованных было отмечено появление хотя бы одного из «малых» побочных эффектов вазодилатации (чувство жара, прилива к лицу, комка в горле, сухости во рту, затруднения при дыхании, стеснения и покалывания в грудной клетке, тяжести в плече), которые возникали при появлении признаков снижения АД. Эта симптоматика была слабо выраженной и исчезала в течение 30 секунд после окончания введения АТФ.

### 3.3.5 Оценка приемлемости зарегистрированных эхо-данных для последующего анализа

На всех трех этапах теста у всех обследованных удалось зарегистрировать объёмные видеоклипы, приемлемые для последующего AFI анализа и оценки сегментарной и глобальной ПДЛЖ.

### 3.3.6 Хронометраж нагрузочной пробы

Во всех случаях с помощью электронного хронометра Casio HS-6-1 (Casio Computer Co, Япония) выполнен хронометраж 4D СЭхоКГ с АТФ + ПДЛЖ.

Учитывались суммарно:

– время подготовительного этапа пробы (инструктаж обследуемого, оформление информированного согласие на проведение пробы, запись паспортных данных в журнал учета пациентов и протокол стресс-теста, раздевание пациента и укладывание на медицинскую кушетку, наложение манжетки для измерения АД, прикрепления электродов для снятия ЭКГ, катетеризация кубитальной вены пациента, включение и программирование инъекционного инжектора, подготовка стресс-агента и антидота. включение эхокардиографа); этот промежуток во всех случаях не превышал 10 минут;

– время выполнения трех этапов самой фармакологической пробы с визуальным контролем сократимости миокарда ЛЖ, занесением в медицинскую документацию информации о мониторируемых показателях пациента и регистрацией динамических объёмных ЭхоКГ данных; этот промежуток во всех случаях не превышал 17 минут;

– время завершающего этапа пробы (снятие электродов, удаление в/в катетера, одевание пациента, заполнение медицинской документации о выполненном стресс-тесте); этот период не превышал 10 минут и совпадал с периодом обработки полученной эхо-информации с помощью технологии AFI;

– период автоматизированной обработки объемных видеоклипов (с возможностью ручной коррекции оконтуривания структур ЛЖ), формирования полярных диаграмм ПДЛЖ, сравнения полученных данных с данными КАГ и составления заключения по выполненному стресс-тесту.

Средняя продолжительность 4D СЭхоКГ с АТФ + ПДЛЖ у здоровых лиц при применении способа автоматизированного цветового анализа составила 43,1 минуты (95% ДИ: 41,8 – 44,4) (Рисунок 15), у пациентов с ИБС при таком же варианте получения информации – 48,0 минут (95% ДИ: 46,7 – 49,3;  $p < 0,0001$ ) (Рисунок 16).

При анализе временных затрат на проведение пробы с пошаговым количественным сегментарным анализом ПДЛЖ длительность пробы в среднем возросла до 61,4 минут (95% ДИ: 60,3 – 62,5) у здоровых лиц (Рисунок 15) и до 68,7 (95% ДИ: 67,0 – 70,4;  $p < 0,0001$ ) у пациентов с ИБС (Рисунок 16).

В целом средняя продолжительность 4D СЭхоКГ с АТФ + ПДЛЖ равнялась 46,2 минут (95% ДИ: 45,3 – 47,6) при цветовом анализе и 66,4 минут (95% ДИ: 64,8 – 67,9;  $p < 0,0001$ ) – при пошаговом; в первом случае время теста не превышает нормативных значений времени, предусмотренного для выполнения стандартной СЭхоКГ (60 минут).

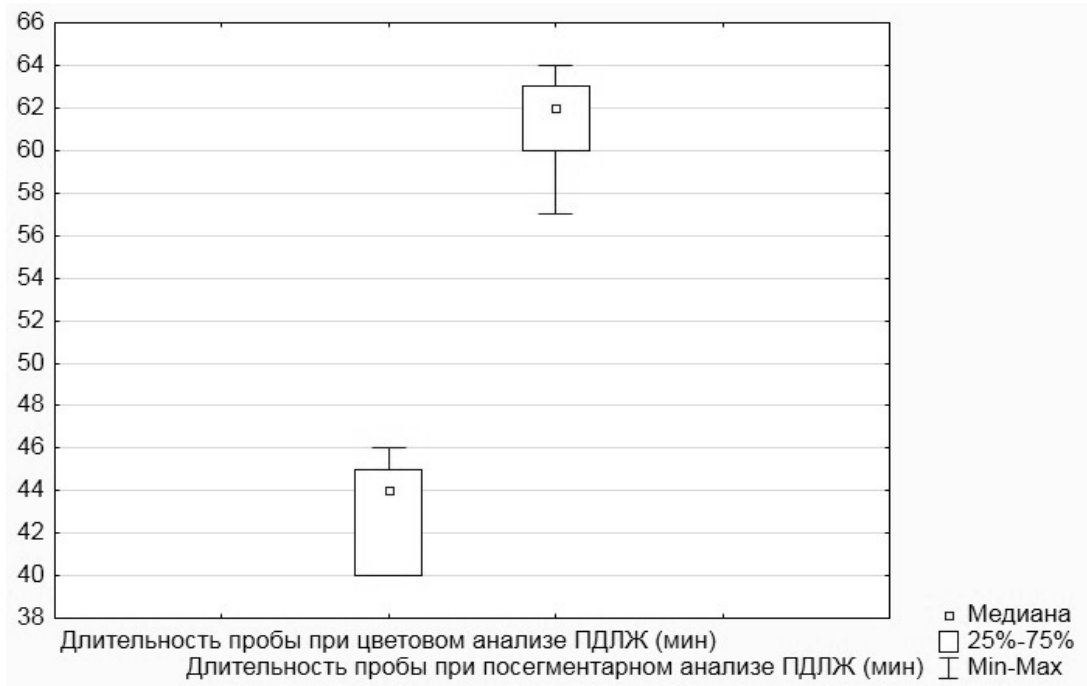


Рисунок 15 – Данные о продолжительности трехмерной стресс-эхокардиографии в реальном масштабе времени с аденозинтрифосфатом при автоматизированном цветовом и пошаговом/посегментарном анализе продольной деформации левого желудочка (ПДЛЖ) у здоровых лиц

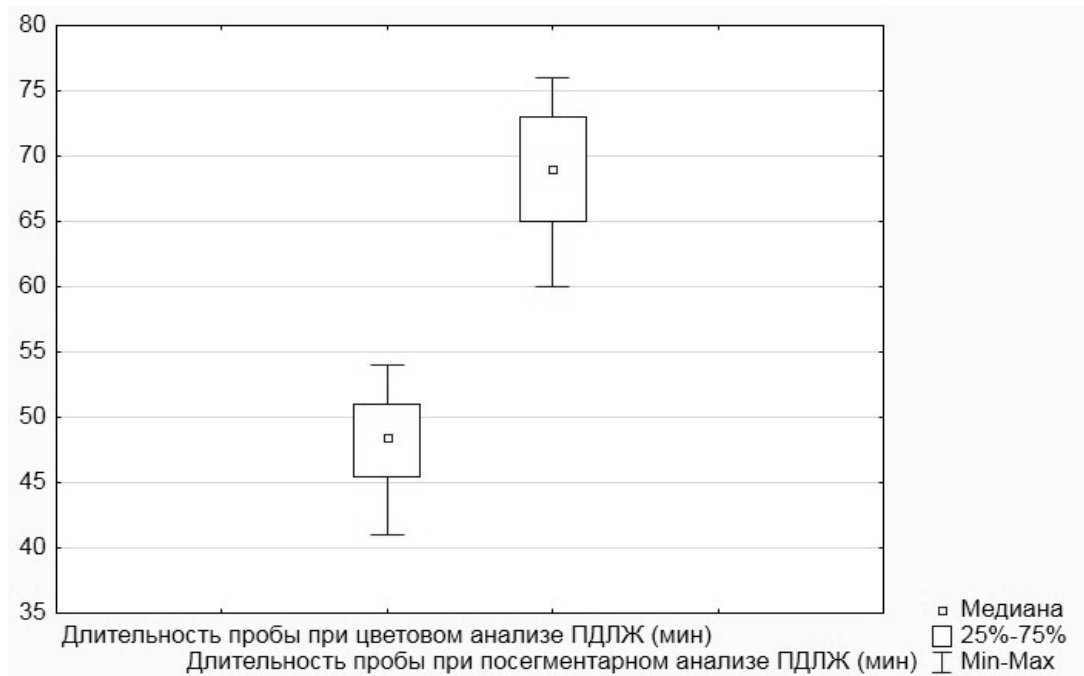


Рисунок 16 – Данные о продолжительности трехмерной стресс-эхокардиографии в реальном масштабе времени с аденозинтрифосфатом при автоматизированном цветовом и пошаговом/посегментарном анализе продольной деформации левого желудочка (ПДЛЖ) у больных ИБС



### 3.3.7 Оценка воспроизводимости повторных измерений глобальной и сегментарной ПДЛЖ при измерении одним и двумя специалистами

Оценка воспроизводимости (надежности) показателей глобальной и сегментарной ПДЛЖ, полученных при повторной записи объемных видеоклипов во время СЭхоКГ с АТФ, проведена из этических соображений только у здоровых добровольцев. С целью уменьшения трудоемкости исследования мы сочли возможным ограничить объем анализируемого материала двумя показателями (глобальная ПДЛЖ и сегментарная ПДЛЖ в 1-м сегменте миокарда), определенных на первом и втором этапах стресс-теста. Запись динамических объемных данных осуществлена дважды одним исследователем и однократно – другим исследователем. При реализации задачи оценки воспроизводимости мы опирались на графическую методику Бланда–Альтмана (Bland J.M., Altman D.G., 1986). Принято считать, что исследуемая методика имеет хороший уровень воспроизводимости показателей тогда, когда разности значений двух измерений выходят из зоны  $\pm 1,96$  стандартного отклонения средней разности измеренного показателя не более чем в 4% случаев.

Данные о воспроизводимости показателей глобальной ПДЛЖ и сегментарной ПДЛЖ (1-й сегмент миокарда), полученные в нашем исследовании, представлены в графическом виде на Рисунках 17 – 24.

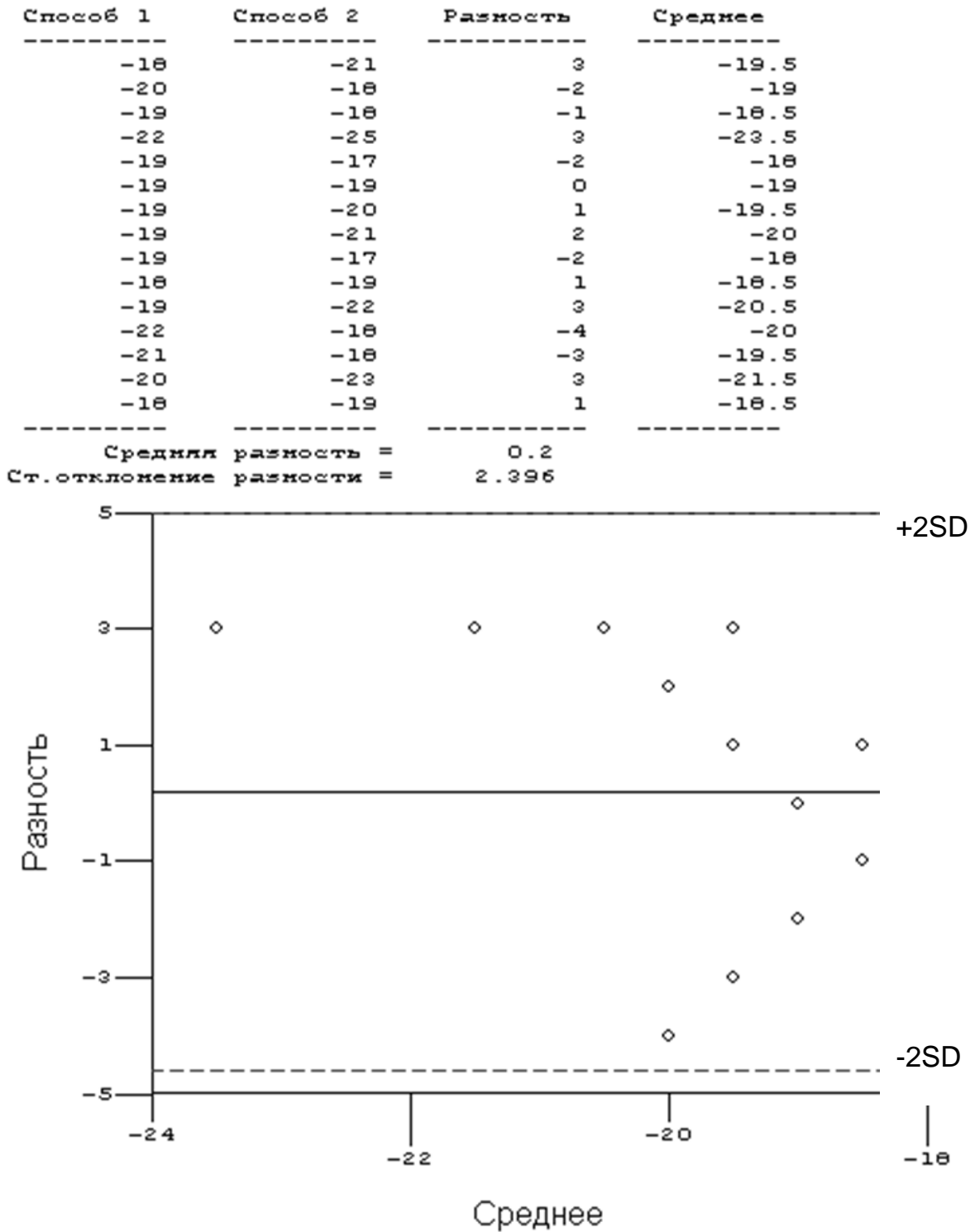


Рисунок 17 – Воспроизводимость показателя глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка у здоровых лиц до начала введения аденозинтрифосфата (1-й этап стресс-теста) при повторных измерениях, выполненных одним исследователем (методика Бланда–Альтмана)

Способ 1	Способ 2	Разность	Среднее
-18	-16	-2	-17
-20	-17	-3	-18.5
-19	-22	3	-20.5
-22	-26	4	-24
-19	-22	3	-20.5
-19	-16	-3	-17.5
-19	-21	2	-20
-19	-16	-3	-17.5
-19	-19	0	-19
-18	-20	2	-19
-19	-22	3	-20.5
-22	-18	-4	-20
-21	-18	-3	-19.5
-20	-23	3	-21.5
-18	-18	0	-18
Средняя разность =		0.1333	
Ст. отклонение разности =		2.875	

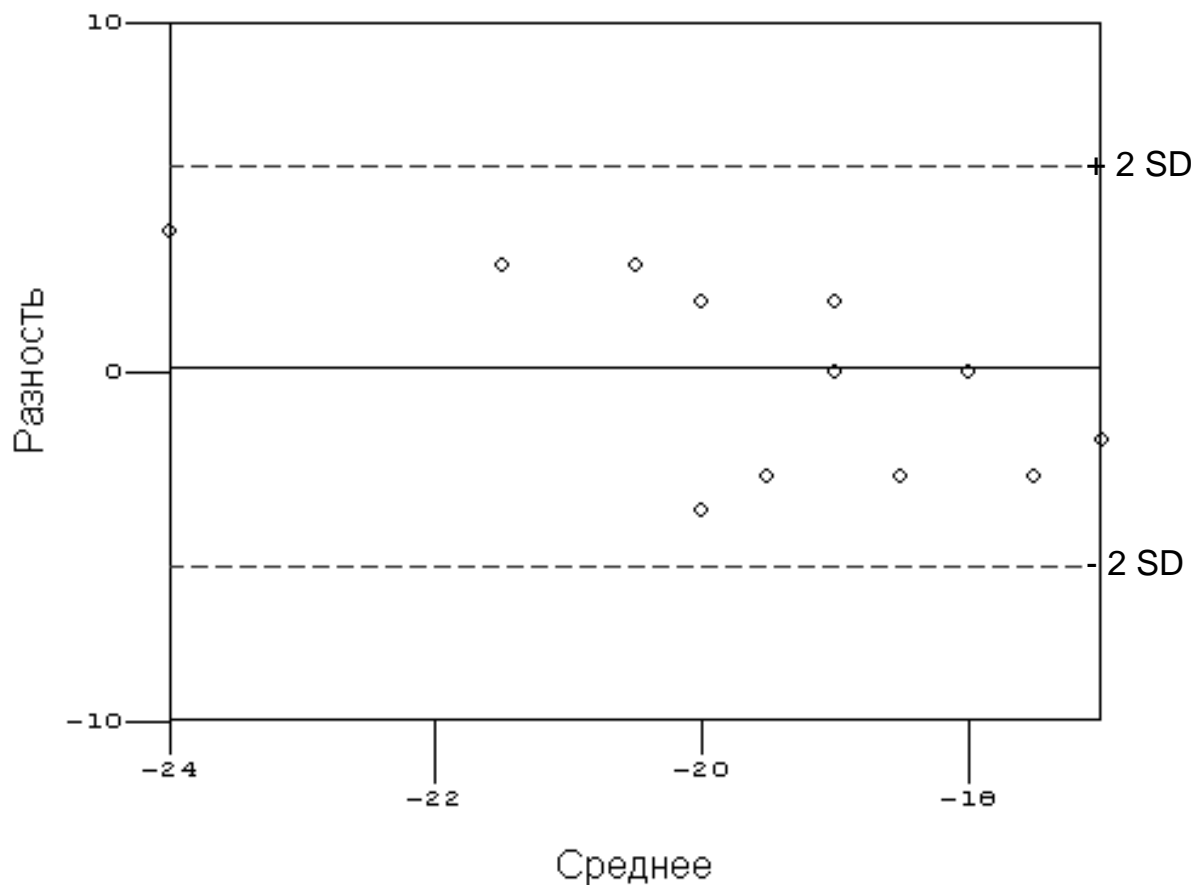


Рисунок 18 – Воспроизводимость показателя глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка у здоровых лиц до начала введения аденозинтрифосфата (1-й этап стресс-теста) при измерениях, выполненных двумя исследователями (методика Бланда–Альтмана)

Способ 1	Способ 2	Разность	Среднее
-22	-19	-3	-20.5
-18	-19	1	-18.5
-19	-22	3	-20.5
-18	-18	0	-18
-15	-14	-1	-14.5
-30	-25	-5	-27.5
-26	-30	4	-28
-36	-31	-5	-33.5
-18	-20	2	-19
-36	-40	4	-38
-30	-34	4	-32
-23	-20	-3	-21.5
-19	-16	-3	-17.5
-20	-23	3	-21.5
-12	-13	1	-12.5

Средняя разность = 0.1333  
Ст. отклонение разности = 3.27

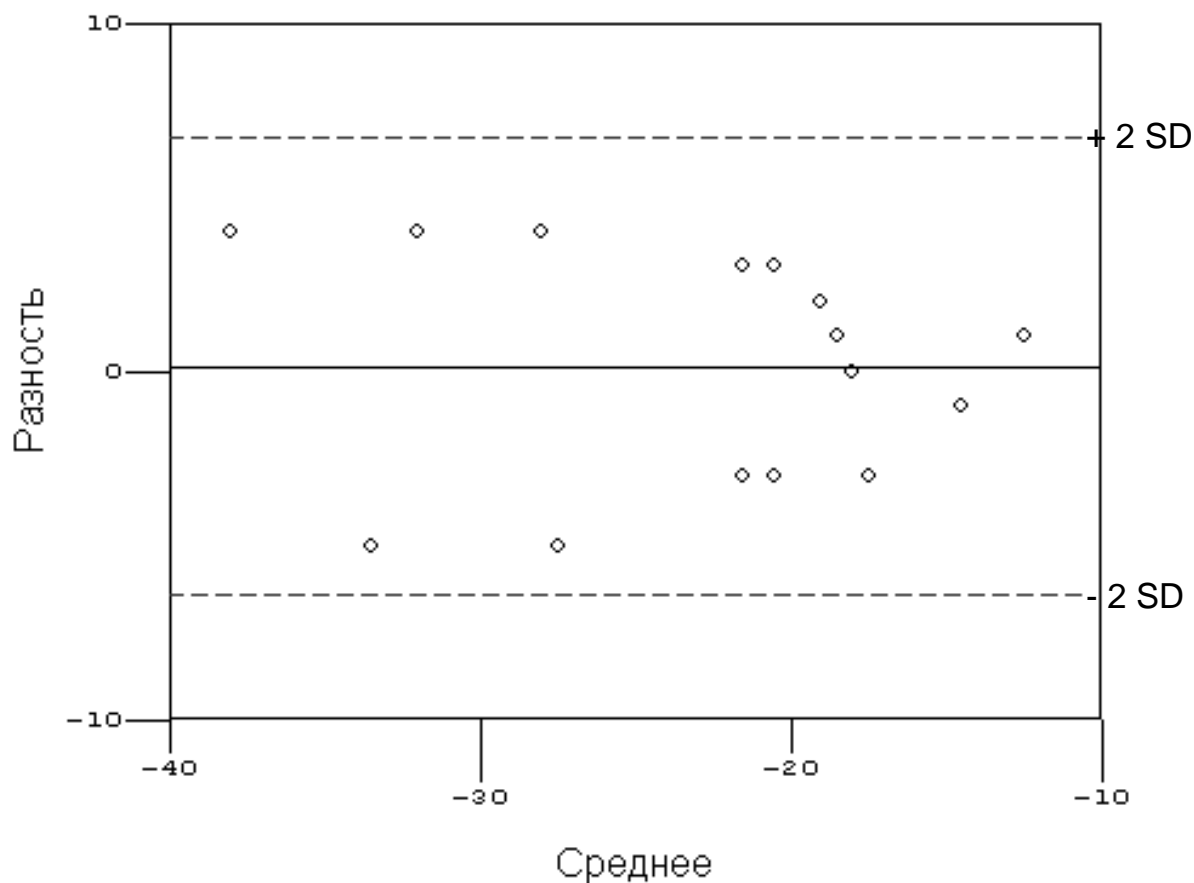


Рисунок 19 – Воспроизводимость показателя региональной продольной деформации миокарда левого желудочка в 1 сегменте у здоровых лиц до начала введения аденозинтрифосфата (1-й этап стресс-теста) при повторных измерениях, выполненных одним исследователем (методика Бланда–Альтмана)

Способ 1	Способ 2	Разность	Среднее
-22	-25	3	-23.5
-18	-17	-1	-17.5
-19	-21	2	-20
-18	-16	-2	-17
-15	-15	0	-15
-30	-36	6	-33
-26	-30	4	-28
-36	-30	-6	-33
-18	-21	3	-19.5
-36	-41	5	-38.5
-30	-35	5	-32.5
-23	-20	-3	-21.5
-19	-19	0	-19
-20	-17	-3	-18.5
-12	-11	-1	-11.5
Средняя разность =		0.8	
Ст. отклонение разности =		3.529	

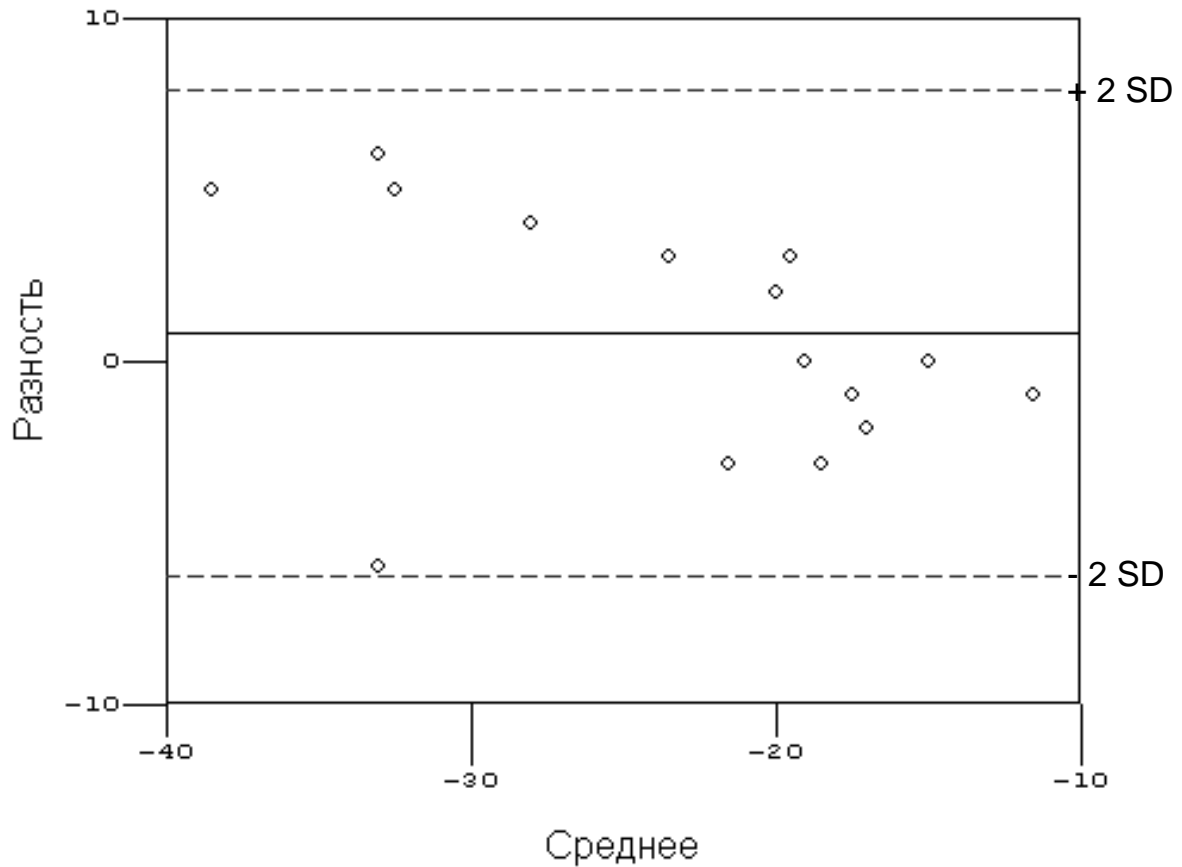


Рисунок 20 – Воспроизводимость показателя региональной продольной деформации миокарда левого желудочка в 1 сегменте у здоровых лиц до начала введения аденозинтрифосфата (1-й этап стресс-теста) при измерениях, выполненных двумя исследователями (методика Бланда–Альтмана)

Способ 1	Способ 2	Разность	Среднее
-18	-21	3	-19.5
-20	-17	-3	-18.5
-19	-16	-3	-17.5
-22	-18	-4	-20
-19	-22	3	-20.5
-19	-19	0	-19
-19	-17	-2	-18
-19	-22	3	-20.5
-19	-21	2	-20
-18	-16	-2	-17
-19	-21	2	-20
-22	-26	4	-24
-21	-17	-4	-19
-20	-23	3	-21.5
-18	-20	2	-19

Средняя разность = 0.2667  
Ст. отклонение разности = 2.939

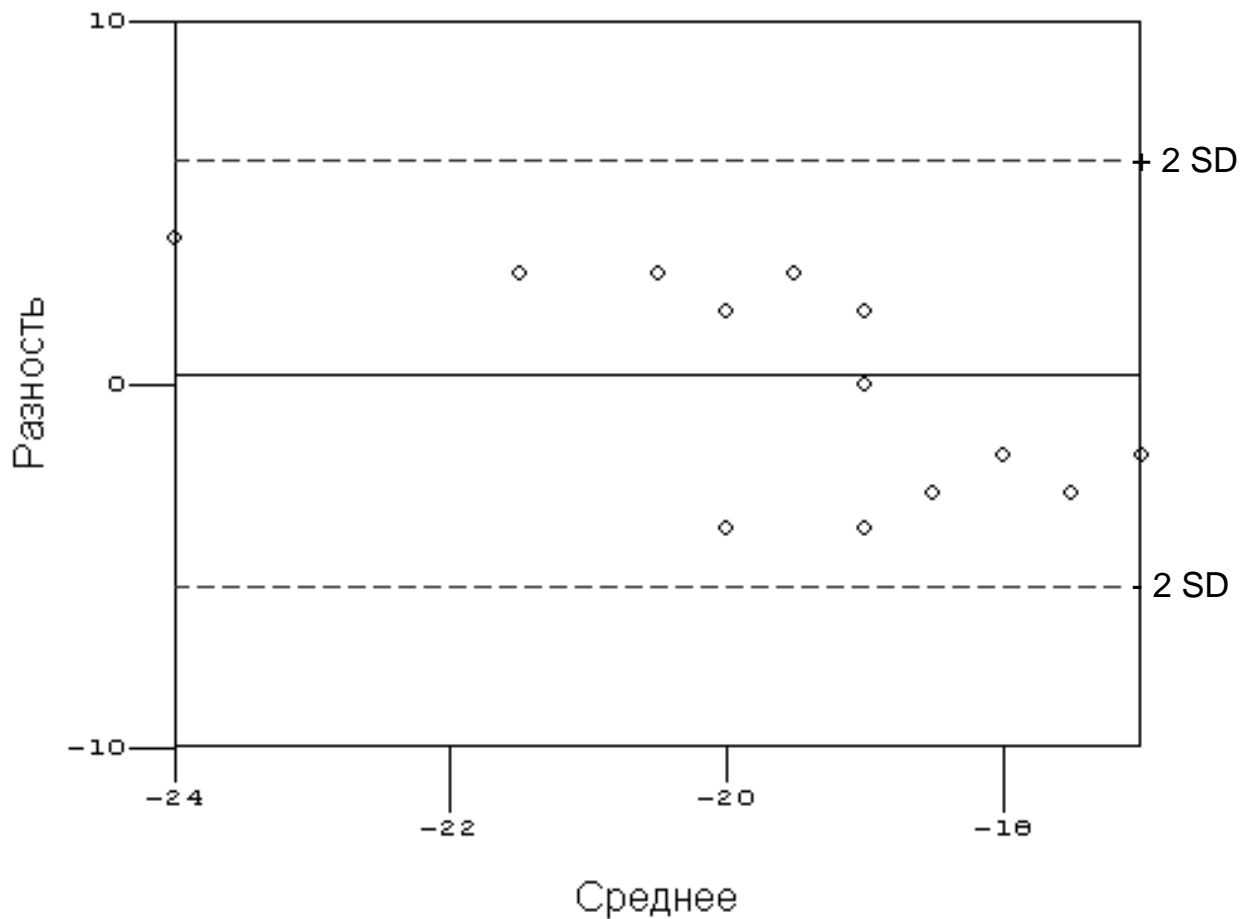


Рисунок 21 – Воспроизводимость показателя глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка у здоровых лиц во время введения аденозинтрифосфата (2-й этап стресс-теста) при повторных измерениях, выполненных одним исследователем (методика Бланда–Альтмана)

Способ 1	Способ 2	Разность	Среднее
-18	-15	-3	-16.5
-20	-23	3	-21.5
-19	-22	3	-20.5
-22	-26	4	-24
-19	-19	0	-19
-19	-21	2	-20
-19	-16	-3	-17.5
-19	-23	4	-21
-19	-16	-3	-17.5
-18	-20	2	-19
-19	-22	3	-20.5
-22	-18	-4	-20
-21	-25	4	-23
-20	-19	-1	-19.5
-18	-16	-2	-17
Средняя разность =		0.6	
Ст. отклонение разности =		2.995	

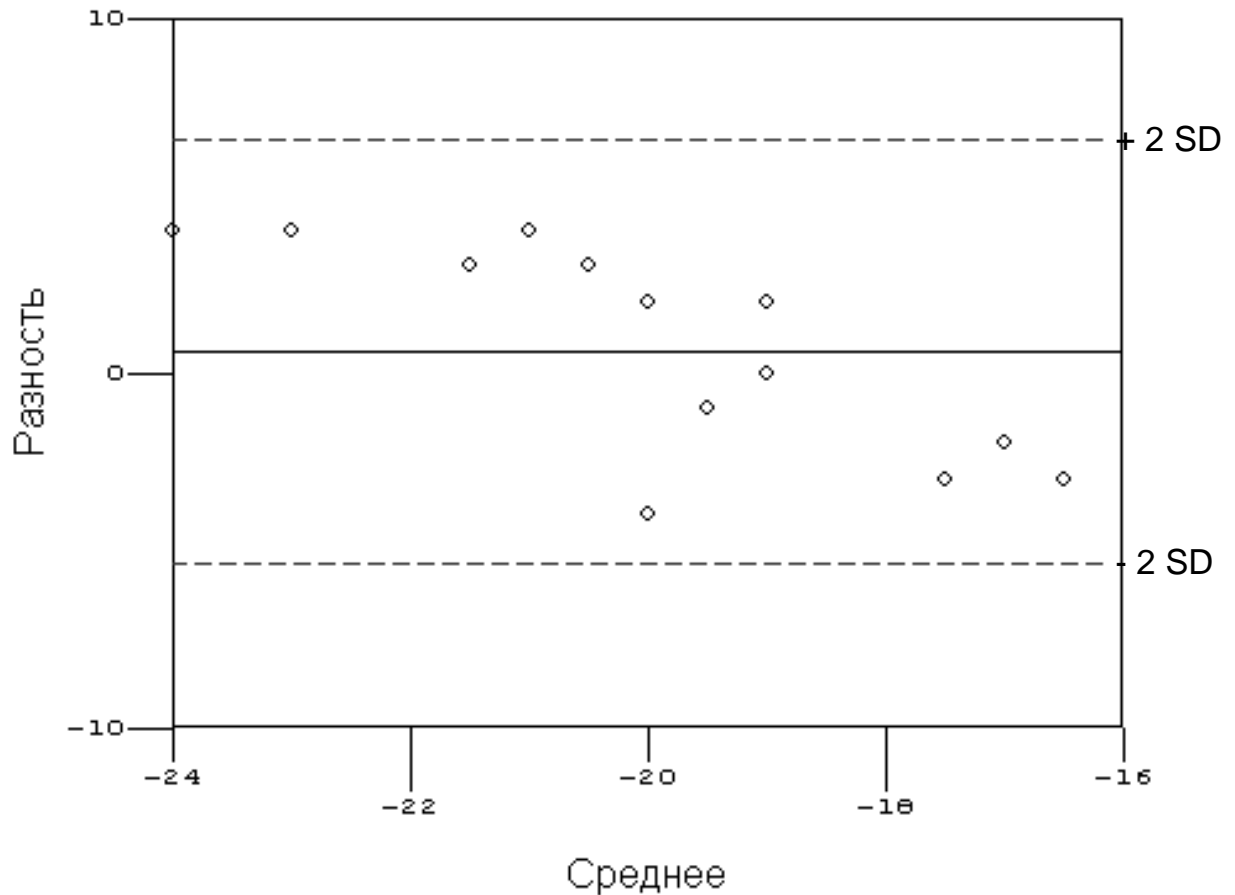


Рисунок 22 – Воспроизводимость показателя глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка у здоровых лиц во время введения аденозинтрифосфата (2-й этап стресс-теста) при измерениях, выполненных двумя исследователями (методика Бланда–Альтмана)

Способ 1	Способ 2	Разность	Среднее
-22	-26	4	-24
-18	-18	0	-18
-19	-16	-3	-17.5
-18	-20	2	-19
-15	-16	1	-15.5
-30	-25	-5	-27.5
-26	-31	5	-28.5
-36	-32	-4	-34
-18	-18	0	-18
-36	-42	6	-39
-30	-25	-5	-27.5
-23	-26	3	-24.5
-19	-16	-3	-17.5
-20	-25	5	-22.5
-12	-13	1	-12.5

Средняя разность = 0.4667  
Ст. отклонение разности = 3.758

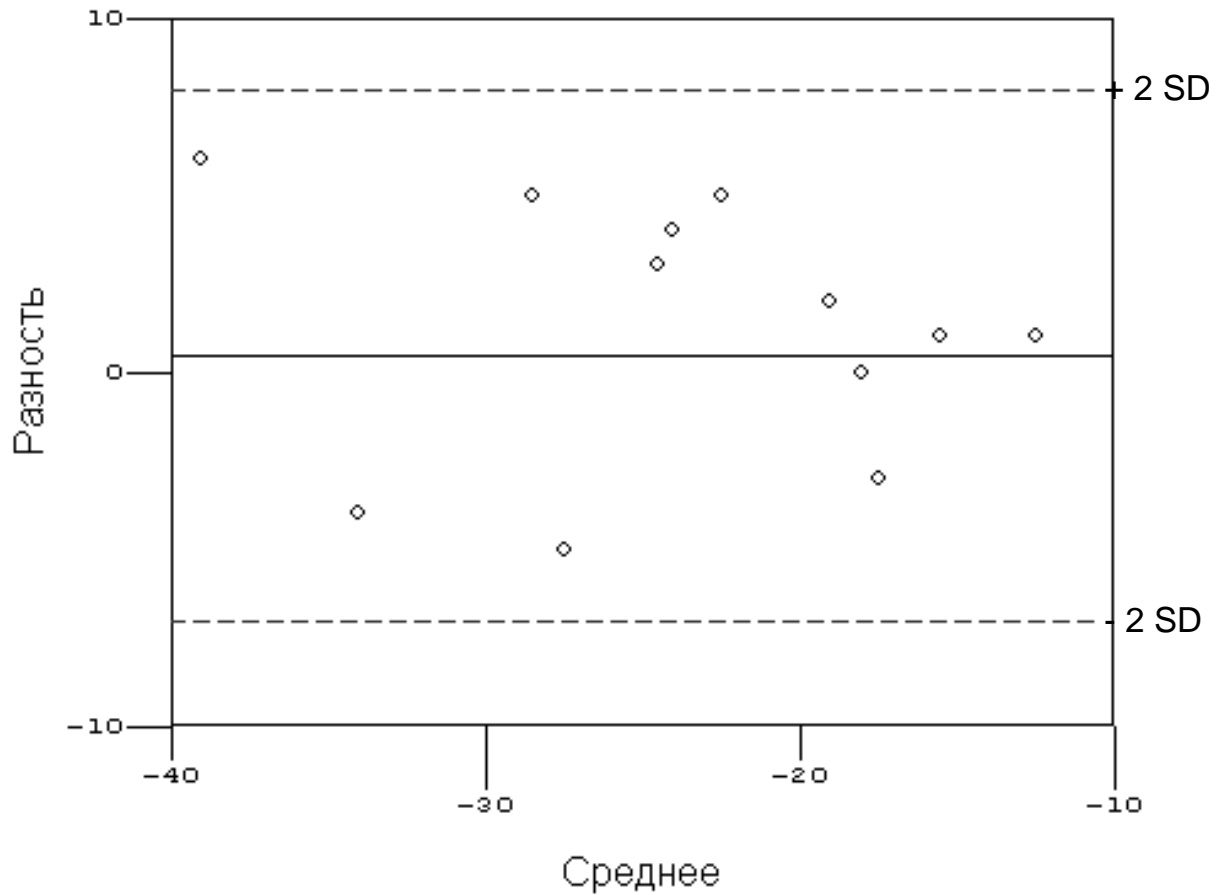


Рисунок 23 – Воспроизводимость показателя региональной продольной деформации миокарда левого желудочка в 1 сегменте у здоровых лиц во время введения аденозинтрифосфата (2-й этап стресс-теста) при повторных измерениях, выполненных одним исследователем (методика Бланда–Альтмана)



Способ 1	Способ 2	Разность	Среднее
-22	-17	-5	-19.5
-18	-22	4	-20
-19	-22	3	-20.5
-18	-16	-2	-17
-15	-17	2	-16
-30	-36	6	-33
-26	-21	-5	-23.5
-36	-42	6	-39
-18	-17	-1	-17.5
-36	-30	-6	-33
-30	-36	6	-33
-23	-27	4	-25
-19	-22	3	-20.5
-20	-15	-5	-17.5
-12	-14	2	-13
Средняя разность =		0.8	
Ст. отклонение разности =		4.411	

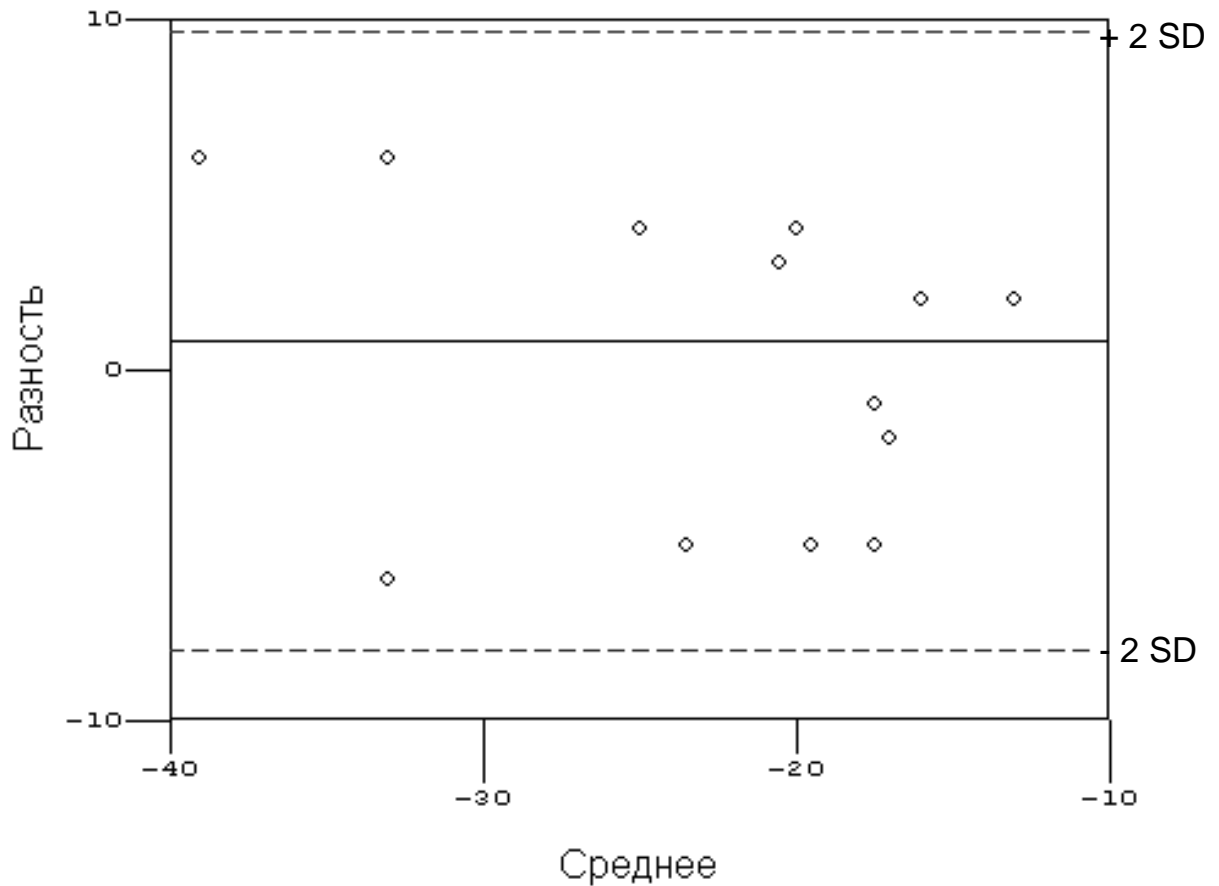


Рисунок 24 – Воспроизводимость показателя региональной продольной деформации миокарда левого желудочка в 1 сегменте у здоровых лиц во время введения аденозинтрифосфата (2-й этап стресс-теста) при измерениях, выполненных двумя исследователями (методика Бланда–Альтмана)

Как видно из представленных графических данных, во всех случаях разности значений двух измерений не выходили из зоны  $\pm 1,96$  стандартного отклонения средней разности измеренного показателя. Это свидетельствует о хорошей воспроизводимости показателей методики 4D СЭхоКГ с АТФ + ПДЛЖ.

### 3.4 Разработка нормативных показателей методики 4D СЭхоКГ с АТФ + ПДЛЖ

Создание и апробация новой методики подразумевает разработку нормативных значений оцениваемых показателей. В связи с различными конструктивными особенностями и программным обеспечением ультразвуковых сканеров различных фирм производителей имеются объективные различия в величинах показателей деформации миокарда, полученных на различных приборах (Voigt, J.U. et al., 2015; Yuda S. et al., 2014); в связи с этим перед началом использования методики анализа деформации миокарда рекомендовано сначала определить нормативные показатели для конкретной марки прибора и региона мира (Amzulescu M.S., 2019). Учитывая вышесказанное, мы определили нормальные значения глобальной ПДЛЖ и сегментарной ПДЛЖ в каждом из 17-ти сегментов миокарда для каждого из трех этапов нагрузочной пробы с АТФ на приборе Vivid E95 в группе здоровых лиц (15 человек), проживающих на юге России. Данные о сегментарной ПДЛЖ представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Показатели сегментарной продольной деформации левого желудочка в группе здоровых лиц на трех этапах трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом в реальном масштабе времени

Сегмент	1-й этап (%)	2-й этап (%)	3-й этап (%)
1	-22,8 (95% ДИ: -26,8 – -18,8)	-21,6 (95% ДИ: -22,8 – -20,4)	-20,5 (95% ДИ: -22,8 – -18,3)
2	-19,1 (95% ДИ: -20,6 – -17,6)	-24,0 (95% ДИ: -27,1 – -20,9)	-18,7 (95% ДИ: -20,1 – -17,4)
3	-17,3 (95% ДИ: -19,2 – -15,4)	-19,8 (95% ДИ: -21,5 – -18,1)	-19,7 (95% ДИ: -21,7 – -17,6)
4	-20,8 (95% ДИ: -23,2 – -18,4)	-22,1 (95% ДИ: -24,8 – -19,5)	-21,2 (95% ДИ: -23,3 – -19,8)
5	-21,1 (95% ДИ: -23,3 – -19,0)	-24,7 (95% ДИ: -27,7 – -21,7)	-20,3 (95% ДИ: -22,5 – -18,1)
6	-20,1 (95% ДИ: -22,4 – -17,9)	-22,9 (95% ДИ: -27,0 – -18,9)	-20,0 (95% ДИ: -22,1 – -17,9)
7	-19,9 (95% ДИ: -22,3 – -17,5)	-21,8 (95% ДИ: -24,1 – -19,5)	-17,9 (95% ДИ: -19,6 – -16,3)
8	-21,3 (95% ДИ: -23,5 – -19,2)	-21,5 (95% ДИ: -23,8 – -19,1)	-20,4 (95% ДИ: -22,1 – -18,8)
9	-18,3 (95% ДИ: -19,7 – -16,8)	-19,9 (95% ДИ: -21,2 – -18,6)	-20,7 (95% ДИ: -22,8 – -18,6)
10	-19,5 (95% ДИ: -20,9 – -18,1)	-19,9 (95% ДИ: -22,8 – -17,1)	-18,5 (95% ДИ: -20,7 – -16,4)
11	-19,1 (95% ДИ: -20,7 – -17,4)	-20,7 (95% ДИ: -23,1 – -18,2)	-19,5 (95% ДИ: -21,3 – -17,7)
12	-20,0 (95% ДИ: -22,9 – -17,1)	-20,7 (95% ДИ: -23,1 – -18,2)	-18,9 (95% ДИ: -21,4 – -16,4)
13	-18,3 (95% ДИ: -21,6 – -15,1)	-22,6 (95% ДИ: -25,2 – -20,0)	-17,5 (95% ДИ: -18,9 – -16,2)
14	-19,1 (95% ДИ: -20,3 – -18,0)	-21,7 (95% ДИ: -19,8 – -22,0)	-18,7 (95% ДИ: -20,7 – -16,6)
15	-20,1 (95% ДИ: -22,8 – -17,4)	-21,8 (95% ДИ: -23,8 – -19,9)	-19,5 (95% ДИ: -21,1 – -17,9)
16	-19,9 (95% ДИ: -21,9 – -18,0)	-21,0 (95% ДИ: -23,3 – -18,7)	-18,1 (95% ДИ: -20,0 – -16,2)
17	-18,4 (95% ДИ: -20,4 – -16,4)	-21,3 (95% ДИ: -23,5 – -19,2)	-18,9 (95% ДИ: -20,6 – -17,3)

Показатели глобальной ПДЛЖ составили  $-19,7\%$  (95% ДИ:  $-20,4 - -19,0$ ) до введения АТФ (1 этап пробы),  $-21,6\%$  (95% ДИ:  $-22,8 - -20,4$ ) – во время введения АТФ (2-й этап пробы) и  $19,5\%$  (95% ДИ:  $-20,3 - -18,6$ ) – через 5 минут после окончания введения АТФ (3-й этап пробы) ( $p_{1-2}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,005$ ,  $p_{1-3}=0,62$ ) (Рисунок 25).

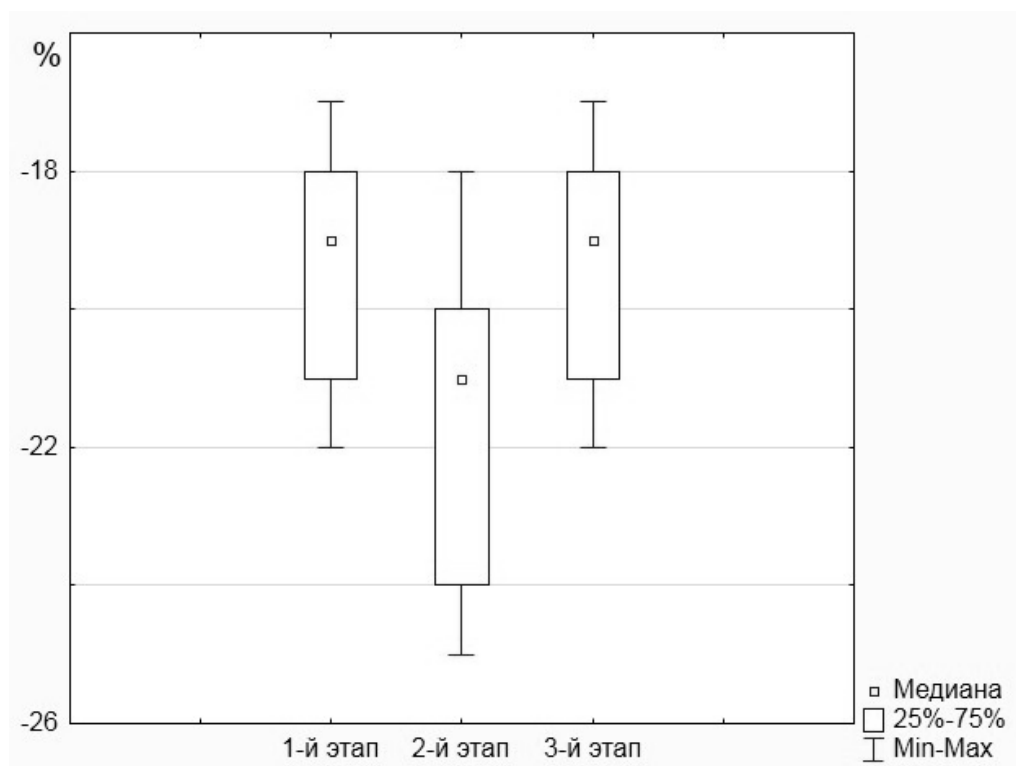


Рисунок 25 – Данные о глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка на трех этапах трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом в реальном масштабе времени в группе здоровых лиц

Как видно из приведенных данных, показатели сегментарной и глобальной ПДЛЖ достоверно возрастают на фоне введения стресс-агента, а после окончания его введения – быстро возвращаются к прежним величинам.

При сопоставлении полученных нами данных о величинах глобальной и сегментарной ПДЛЖ в покое у здоровых лиц с литературными, обнаружена их большая схожесть (Алехин М.Н., 2017; Yingchoncharoen T. et al., 2013). Кроме того, как показало наше исследование, с возрастом у здоровых лиц показатели глобальной ПДЛЖ несколько снижаются (Рисунок 26), что также соответствует

данным, опубликованным в последнее десятилетие (Cheng, S. et al., 2013; Kaku K. et al., 2014; Kocabay G. et al., 2014; Muraru D. et al., 2014).

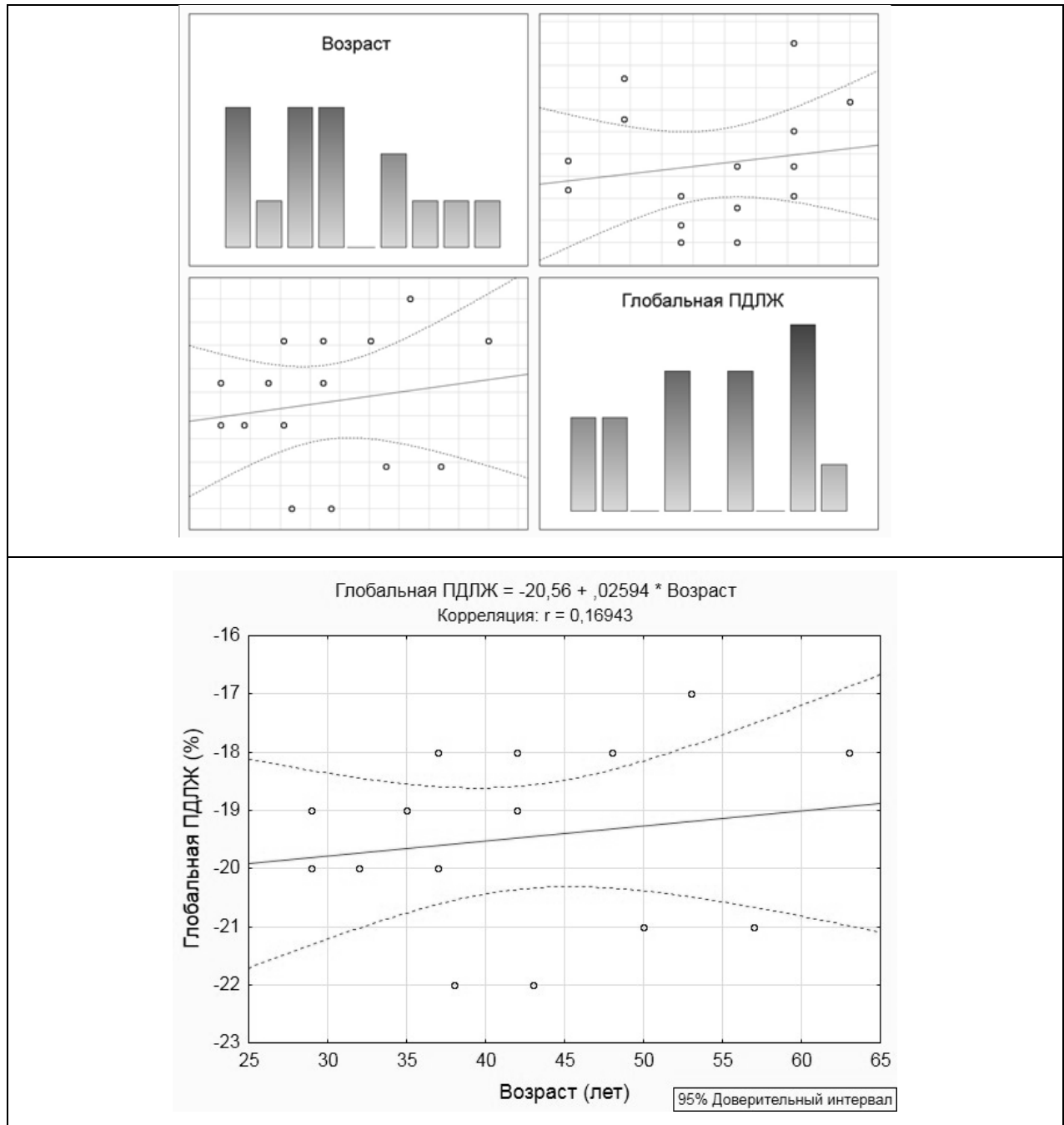


Рисунок 26 – Корреляционная зависимость по Спирмену глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка (ПДЛЖ) от возраста на первом этапе стресс-эхокардиографии у здоровых лиц

Пример оценки глобальной и сегментарной ПДЛЖ у здорового добровольца Б. на трех этапах пробы с АТФ в виде полярных диаграмм показан на Рисунке 27.

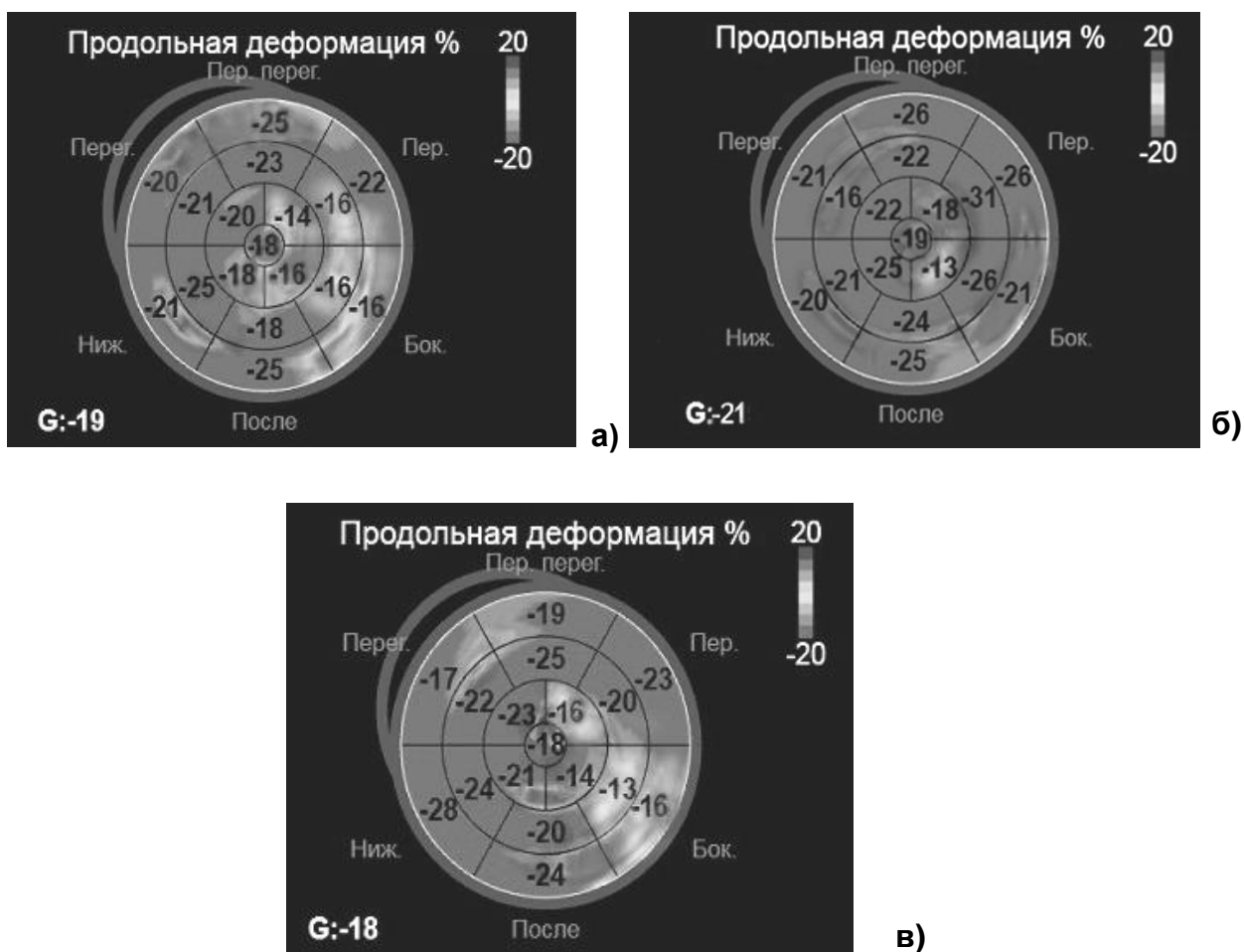


Рисунок 27 – Величины продольной деформации левого желудочка здорового добровольца Б. на трех этапах стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом (а – до введения аденозинтрифосфата (первый этап), б) во время введения аденозинтрифосфата (второй этап), в) через 5 минут после окончания введения аденозинтрифосфата (третий этап)) (где G – глобальная продольная деформация левого желудочка) (Пациент Б., мед/карта 1/23-2018)

## ГЛАВА 4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ СТЕНОЗОВ И ОККЛЮЗИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДИКИ ТРЕХМЕРНОЙ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ В РЕАЛЬНОМ МАСШТАБЕ ВРЕМЕНИ И ОЦЕНКОЙ ПРОДОЛЬНОЙ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

### 4.1 Основные приемы обнаружения ишемии миокарда левого желудочка при трансторакальной стресс-эхокардиографии

Для решения вопросов о целесообразности и тактике проведения эндоваскулярной/хирургической реваскуляризации у больных ИБС необходимо получить информацию о наличии связи между питающей пораженной коронарной артерией и формирующейся зоной ишемии миокарда ЛЖ. Поэтому в нашем исследовании вновь разработанная методика 4D СЭхоКГ с АТФ явилась инструментом поиска зон индуцированной ишемии в миокарде, получающем кровоснабжение из той или иной пораженной коронарной артерии.

При стандартном подходе к выявлению зон ишемии во время СЭхоКГ проводится визуальный динамический контроль региональной сократимости миокарда ЛЖ. При использовании технологии тканевого следа с компьютерной обработкой данных и 2D анализом ПДЛЖ в различных позициях датчика и различных срезах ЛЖ в ходе проведения нагрузочной пробы локальную ишемию миокарда регистрируют в результате индукции деформационных систолических нарушений. При использовании 4D СЭхоКГ с автоматизированной обработкой эхо-параметров (технология AFI) открываются возможности изучить данные о сократимости и процессах деформации, зарегистрированных одновременно во всех сегментах миокарда ЛЖ за один сердечный цикл, что повышает надежность выводов о наличии или отсутствии индуцированной ишемии.

## 4.2 Методология обнаружения появления и усиления нарушений продольной деформации миокарда левого желудочка во время трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом

AFI технология предоставляет информацию о пиковой глобальной и сегментарной систолической деформации миокарда ЛЖ путем формирования полярных диаграмм а также трехмерной поверхностной реконструкции ЛЖ с его колоризацией. Считывание информации о ПДЛЖ с полярных диаграмм возможно двумя способами: а) при визуальной оценке цветового кодирования миокарда (красный/синий цвета и их оттенки) в динамике стресс-теста; б) при пошаговом сравнении цифровых значений деформации миокарда в одних и тех же сегментах на различных этапах СЭхоКГ. В нашем исследовании поставлена задача сравнить частоты обнаружения появляющихся у больных ИБС зон ишемии миокарда ЛЖ в ходе инфузии АТФ при: а) традиционном визуальном контроле локальной сократимости, б) визуальной оценке цветового кодирования ПДЛЖ миокарда, в) пошаговом сравнении сегментарных цифровых значений ПДЛЖ.

С учетом того, что эхокардиографы различных фирм производителей имеют конструктивные и программные отличия и дают на сегодняшний день несовпадающие значения ПДЛЖ, а нормативные значения ПДЛЖ различаются по регионам мира, рекомендовано (для повышения точности диагностики) определять показатели деформации миокарда у пациентов в динамике на одном и том же приборе и принимать во внимание региональные нормативные значения изучаемого показателя (Amzulescu M.S., 2019). Поэтому, планируя фрагмент исследования с пошаговым анализом ПДЛЖ, мы решили реализовать сравнение показателей деформации миокарда на разных этапах стресс-теста с АТФ табличным методом (позволяющим легко сравнить показатели в одном и том же сегменте на различных этапах нагрузочной пробы) и с учетом выработанных региональных нормативов. Для проведения пошагового анализа ПДЛЖ разработана соответствующая форма таблицы, в которую вносятся показатели сегментарной ПДЛЖ у конкретного пациента. Для удобства сравнения



анатомических и функциональных характеристик сегменты миокарда маркированы в соответствие с зонами кровоснабжения той или иной коронарной артерии. Пример заполнения такой таблицы у больной Т. показан ниже (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели сегментарной продольной деформации левого желудочка у больной Т. на трех этапах трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом

Сегмент	Сегментарная деформация 1-й этап (%)		Сегментарная деформация 2-й этап (%)		Сегментарная деформация 3-й этап (%)	
	норматив	пациент	норматив	пациент	норматив	пациент
1	-23	-5	-22	-15	-20	-34
2	-19	-10	-24	-25	-19	-23
3	-17	-15	-21	-19	-20	-18
4	-21	-21	-20	-15	-21	-21
5	-21	-8	-22	-35	-20	-30
6	-20	-18	-24	15	-20	-38
7	-20	-11	-23	-14	-18	-10
8	-21	-14	-22	-20	-20	-21
9	-18	-16	-21	-25	-21	-24
10	-19	-18	-20	-22	-18	-22
11	-19	-17	-20	-13	-19	-15
12	-20	-5	-21	-32	-19	-27
13	-18	-12	-23	-17	-17	-22
14	-19	-19	-20	-26	-19	-26
15	-20	-19	-22	-28	-19	-26
16	-20	-11	-22	-11	-18	-18
17	-18	-10	-21	-27	-19	-9

Примечание: зеленый цвет – зона кровоснабжения передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, голубой цвет – зона кровоснабжения правой коронарной артерии/задней межжелудочковой ветви огибающей артерии, желтый цвет – зона кровоснабжения огибающей ветви левой коронарной артерии

Критерием ухудшения сегментарной ПДЛЖ во время 4D СЭхоКГ с АТФ считали повышение величины исходного показателя на 5% и более при введении вазодилататора (Андреева, А.Е. и соавт., 2010; Voigt, J.U. et al., 2003). Если эти изменения сохранялись и на третьем этапе пробы (через 5 минут окончания

инфузии АТФ), то степень миокардиальной ишемии считалась более выраженной (Hwang H.J. et al., 2014; Uusitalo, V. et al., 2016). Участки миокарда с исходно сниженными значениями ПДЛЖ, сохраняющимися на протяжении нагрузочной пробы, рассматривали как фиксированные поражения.

#### 4.3 Анализ результативности новой нагрузочной пробы с АТФ у больных ИБС при использовании различных диагностических критериев

Анализ собранного материала показал, что проба оказалась положительной в выявлении ишемии по критерию развития приступа стенокардии у 3-х человек (9,4%), по критерию появления сдвигов ишемического характера на ЭКГ – у 8-ми человек (25,0%), по критерию усиления нарушений локальной сократимости – у 11-ти человек (34,4%), по критерию усиления нарушений сегментарной ПДЛЖ – у 26-х человек (81,2%) (Таблица 6; Рисунок 28). В целом (с учетом оценки по всем критериям суммарно) проба оказалась положительной у 29 человек (90,6%). При этом во всех 3-х (9,4%) случаях развития приступа стенокардии во время пробы этот симптом сочетался с другими критериями детекции ишемии. В 4-х случаях (12,5%) проба была положительной только по сочетанию усиления нарушений локальной сократимости и нарушений ПДЛЖ. У 14-ти (43,7%) пациентов проба оказалась положительной единственно за счет обнаружения усиления локальных нарушений ПДЛЖ, при отсутствии изменений по другим критериям диагностики ишемии. У 2-х обследованных (6,2%) проба была признана положительной за счет появления сдвигов ишемического характера на ЭКГ и усиления нарушений локальной сократимости при отсутствии усиления нарушения сегментарной ПДЛЖ. В 3-х случаях (9,4%) проба была расценена как отрицательная (выявить индуцированную ишемию ни по одному из критериев не удалось).

Таблица 6 – Результаты выявления ишемии миокарда левого желудочка у пациентов ИБС во время проведения трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом и использования различных критериев диагностики

№ пациента по порядку	Критерии выявления ишемии (проба положительная/отрицательная, +/-)				
	появление приступа стенокардии	ишемические сдвиги на ЭКГ	усиление нарушений локальной сократимости	усиление нарушений продольной деформации	итоговая оценка
1	2	3	4	5	6
1.	+	-	-	+	+
2.	-	-	-	+	+
3.	-	+	+	+	+
4.	-	+	+	+	+
5.	-	-	+	+	+
6.	-	-	+	+	+
7.	-	-	-	+	+
8.	-	-	-	-	-
9.	-	+	-	-	+
10.	-	-	-	+	+
11.	-	-	+	+	+
12.	-	-	-	-	-
13.	-	-	-	+	+
14.	+	-	+	+	+
15.	-	-	-	+	+
16.	-	-	+	+	+
17.	-	-	-	+	+
18.	-	-	-	-	-
19.	-	+	-	+	+
20.	-	+	+	-	+
21.	+	+	-	+	+
22.	-	-	-	+	+
23.	-	-	+	-	+
24.	-	-	-	+	+
25.	-	+	+	+	+
26.	-	-	-	+	+
27.	-	-	-	+	+
28.	-	+	+	+	+
29.	-	-	-	+	+
30.	-	-	-	+	+

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
31.	-	-	-	+	+
32.	-	-	-	+	+

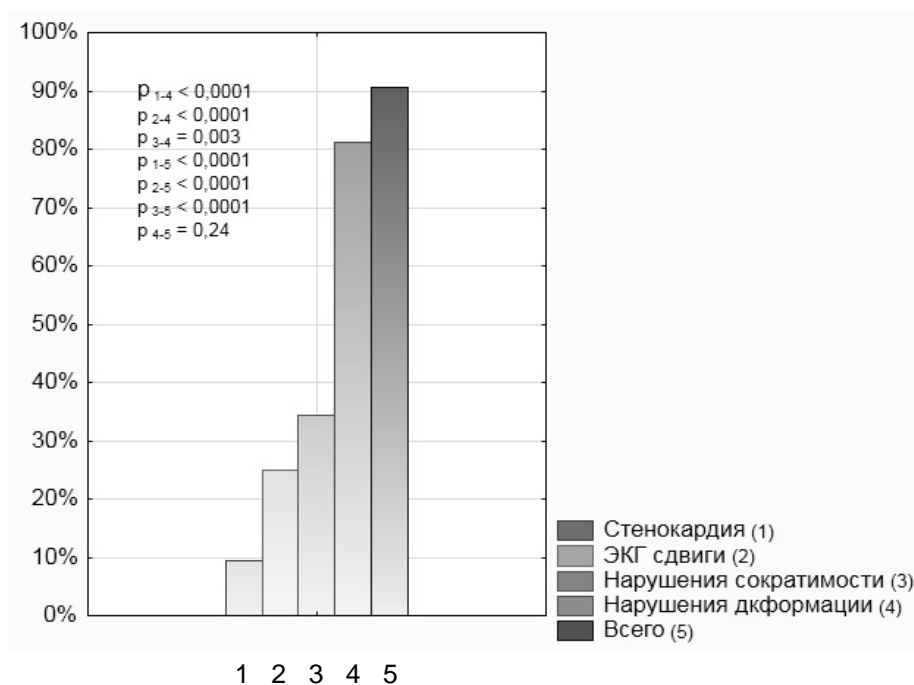


Рисунок 28 – Частота положительных результатов фармакологической пробы с АТФ при использовании различных критериев диагностики индуцированной ишемии у больных ИБС

Данные об отношении шансов (ОШ) получения положительных результатов нагрузочной пробы при использовании различных критериев диагностики индуцированной ишемии у больных ИБС представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Данные об отношении шансов (ОШ) получения положительных результатов нагрузочной пробы при использовании различных критериев диагностики индуцированной ишемии у больных ИБС

Сравниваемые критерии	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал (ДИ)	p
ПДЛЖ / стенокардия	41,89	9,50 – 184,67	p < 0,0001
ПДЛЖ / ЭКГ данные	13,00	3,93 – 42,95	p < 0,0001
ПДЛЖ / визуальная оценка сократимости миокарда	8,27	2,62 – 26,10	p = 0,003
Все критерии суммарно / стенокардия	93,44	17,40 – 501,92	p < 0,0001
Все критерии суммарно / ЭКГ данные	29,00	6,91 – 121,53	p < 0,0001
Все критерии суммарно / визуальная оценка сократимости миокарда	18,45	4,57 – 74,45	p < 0,0001
Все критерии суммарно / ПДЛЖ	2,23	0.50 - 9.83	P = 0,24

Примечание: ПДЛЖ – продольная деформация миокарда левого желудочка, ЭКГ - электрокардиография

#### 4.4 Эффективность выявления индуцированной ишемии миокарда левого желудочка у больных ИБС при визуальном контроле локальной сократимости и оценке сегментарной продольной деформации левого желудочка

На первом этапе стресс-теста (исходно) зоны нарушения локальной сократимости определялись у 8-ми человек (25,0%), а ПДЛЖ – у всех 32-х обследованных (100%). Данные об изменении изучаемых показателей локальной сократимости и зон ПДЛЖ (цветовой и пошаговый анализ) во время стресс-теста представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Усиление нарушений локальной сократимости и продольной деформации миокарда левого желудочка у пациентов с ИБС во время трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом

№ пациента по порядку	Усиление исходных нарушений локальной сократимости, появление новых зон асинергии и расширение старых	Усиление исходных нарушений деформации, появление новых зон нарушений деформации и расширение старых (цветовой анализ)	Усиление исходных нарушений деформации, появление новых зон нарушений деформации и расширение старых (пошаговый анализ)
1	2	3	4
1.	нет	нет	зона ОВ
2.	нет	зона ОВ	зона ОВ
3.	гипокинезия верхушки	зона ПМЖВ и ПКА	зона ПМЖВ и ПКА
4.	акинезия нижней стенки	зона ОВ, ПКА	зона ОВ, ПКА
5.	гипокинезия задней и нижней стенок, верхушки, передне-перегородочной области	зона ОВ и ПКА	зона ОВ и ПКА
6.	гипокинезия нижней стенки и верхушки	зона ПМЖВ, ОВ, ПКА	зона ПМЖВ, ОВ, ПКА
7.	нет		зона ОВ
8.	нет	нет	нет
9.	нет	нет	нет
10.	нет		зона ПМЖВ
11.	гипокинезия нижне-перегородочно-базального сегмента и верхушки	нет	зона ОВ
12.	нет	нет	нет
13.	нет	нет	
14.	гипокинезия нижней стенки и акинез ниже-задне-базального сегмента	зона ПМЖВ, ОВ, ПКА	зона ПМЖВ, ОВ, ПКА
15.	нет	нет	зона ПКА

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
16.	гипокинезия передне- перегородочной области и верхушки	нет	зона ПКА
17.	нет	зона ПМЖВ, ПКА	зона ПМЖВ, ПКА
18.	нет	нет	нет
19.	нет	зона ОВ, ПКА	зона ОВ, ПКА
20.	гипокинезия верхушки	нет	нет
21.	нет	зона ОВ	зона ОВ
22.	нет	зона ОВ, ПКА	зона ОВ, ПКА
23.	гипокинезия боковой стенки	нет	нет
24.	нет	зона ПМЖВ, ОВ, ПКА	зона ПМЖВ, ОВ, ПКА
25.	акинезия нижней и боковой стенок	нет	зона ПМЖВ, ОВ, ПКА
26.	нет	зона ПМЖВ, ОВ, ПКА	зона ПМЖВ, ОВ, ПКА
27.	нет		зона ОВ, ПКА
28.	акинезия нижней стенки	зона ОВ, ПКА	зона ОВ, ПКА
29.	нет	зона ОВ	зона ОВ
30.	нет	зона ПМЖВ	зона ПМЖВ
31.	нет	Зона ОВ, ПКА	Зона ОВ, ПКА
32.	нет	зона ПМЖВ, ОВ, ПКА	зона ПМЖВ, ОВ, ПКА

Примечание: ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, ОВ – огибающая ветвь левой коронарной артерии, ПКА – правая коронарная артерия/задняя межжелудочковая ветвь огибающей артерии

Как видно из Таблицы 8, во время введения АТФ появление новых зон асинергии, а также расширение имевшихся ранее, обнаружено у 11-ти пациентов (34,4%), усиление исходных нарушений деформации, появление новых зон нарушений деформации и расширение старых при применении автоматизированного цветового анализа ПДЛЖ отмечено у 20-ти (62,5%), а при применении пошагового посегментарного анализа ПДЛЖ – уже у 26-ти пациентов (81,2%) (Рисунок 29).

Данные об отношении шансов (ОШ) обнаружения зон индуцированной во время нагрузочной пробы ишемии при использовании трех методов диагностики представлены в таблице 9.

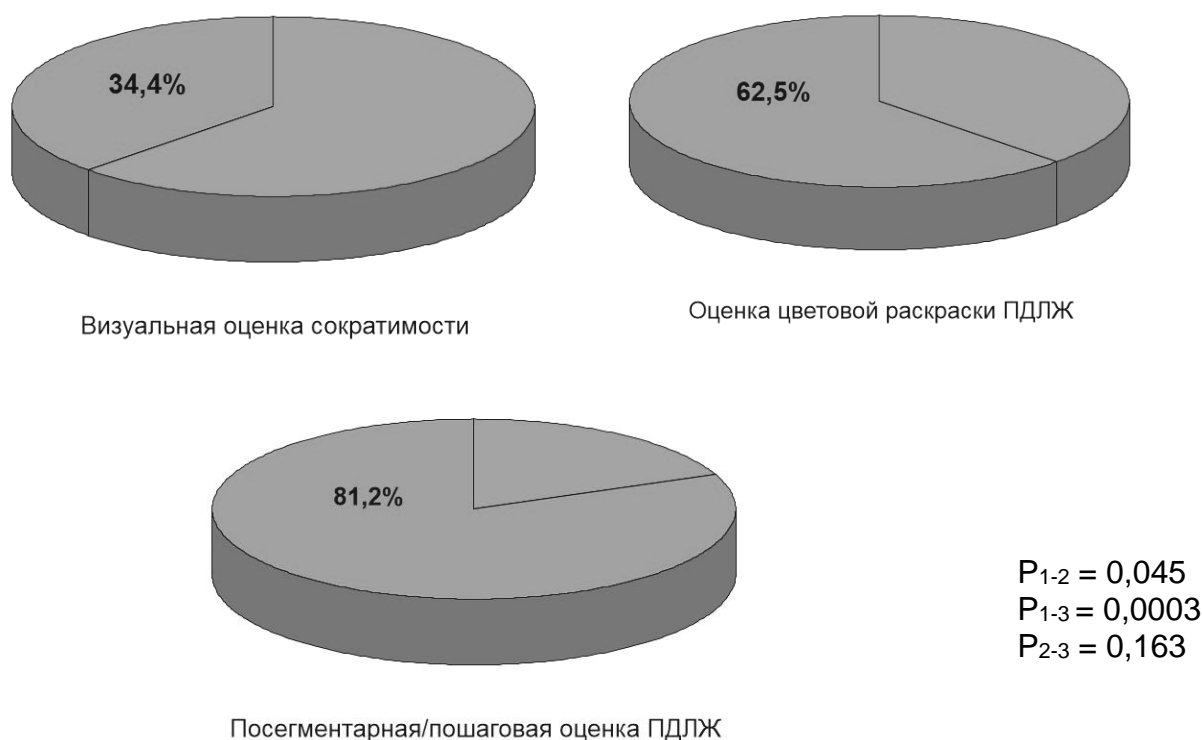


Рисунок 29 – Частоты выявления зон ишемии у больных ИБС во время трехмерной эхокардиографии с аденозинтрифосфатом при использовании трех методик диагностики (где ПДЛЖ – продольная деформация миокарда левого желудочка)

Таблица 9 – Данные об отношении шансов (ОШ) выявления зон миокардиальной ишемии во время нагрузочной пробы при применении трех диагностических подходов

Сравниваемые подходы	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал (ДИ)	p
Пошаговый анализ ПДЛЖ / анализ локальной сократимости	8,27	2,62–26,10	p=0,003
Цветовой анализ ПДЛЖ / анализ локальной сократимости	3,18	1,15–8,84	p = 0,045
Пошаговый анализ ПДЛЖ / цветовой анализ ПДЛЖ	2,60	0,83–8,13	p = 0,164

Примечание: ПДЛЖ – продольная деформация левого желудочка

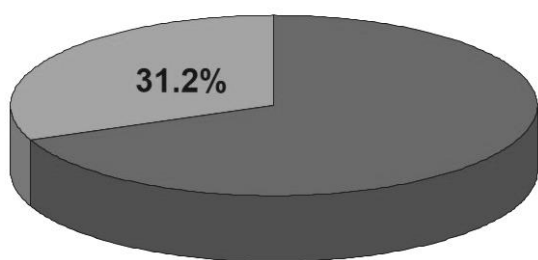


Таким образом, нами установлено, что применение обеих методики анализа ПДЛЖ достоверно повышает вероятность детекции индуцированных зон ишемии миокарда ЛЖ во время нагрузочной пробы с АТФ по сравнению с традиционной методикой оценки локальной сократимости миокарда. При использовании методики пошагового посегментарного анализа ПДЛЖ частота выявления зон индуцированной ишемии на 18,7% выше, чем при автоматизированном цветовом анализе ПДЛЖ (различия недостоверные).

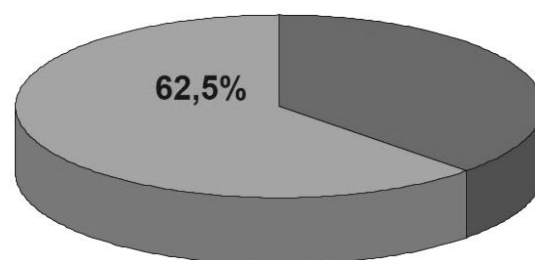
#### 4.5 Выявление симптом-связанных коронарных артерий у больных ИБС во время трехмерной эхокардиографии с аденозинтрифосфатом при визуальном контроле локальной сократимости миокарда левого желудочка и анализе его продольной сегментарной деформации

Для определения функциональной значимости анатомических поражений коронарного русла (обнаружение симптом-связанных коронарных артерий) необходимо во время нагрузочной пробы выявить участки индуцированной ишемии миокарда и соотнести их с зоной кровоснабжения той или иной стенозированной/окклюзированной артерии. Анализируя результаты 4D СЭхоКГ с АТФ с целью оценки эффективности детекции симптом-связанных коронарных артерий с помощью различных диагностических подходов мы сравнили частоты обнаружения: а) усиления нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ при обычном визуальном контроле, б) усиления нарушений ПДЛЖ при визуальной оценке цветовой раскраски полярных диаграмм, сформированных при автоматизированной обработке данных, в) усиления нарушений ПДЛЖ при пошаговой оценке значений деформации в 17-ти сегментах с помощью табличного метода.

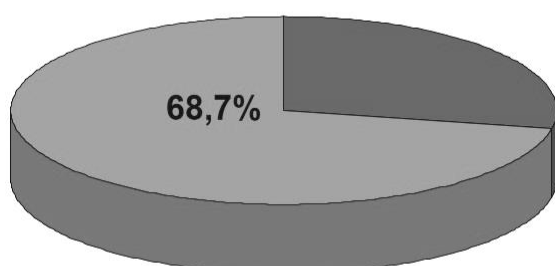
Как оказалось, с помощью традиционной методики оценки локальной сократимости выявить симптом-связанные артерии удается в 10-ти случаях из 32 (31,2%), при визуальной оценке цветовой раскраски ПДЛЖ на полярных диаграммах – в 20-ти случаях из 32 (62,5%), при пошаговой оценке сегментарной ПДЛЖ – уже в 22-х из 32 (68,7%) (Рисунок 30).



Визуальная оценка сократимости



Оценка цветовой раскраски ПДЛЖ



Посегментарная/пошаговая оценка ПДЛЖ

$P_{1-2} = 0,023$   
 $P_{1-3} = 0,0055$   
 $P_{2-3} = 0,793$

Рисунок 30 – Частоты обнаружения симптом-связанных артерий у больных ИБС во время трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом при использовании трех методик диагностики

При использовании методики анализа отношения шансов обнаружения симптом-связанных коронарных артерий получены следующие данные. При сравнении методик: а) визуальной оценки цветовой раскраски продольной деформации миокарда на полярных диаграммах и визуальной оценки локальной сократимости миокарда ОШ = 3,66 (95% ДИ: 1,30–10,32;  $p=0,045$ ), б) пошагового анализа сегментарной продольной деформации миокарда и визуальной оценки локальной сократимости миокарда ОШ = 4,84 (95% ДИ: 1,68–13,93;  $p=0,0055$ ), в) двух методик анализа ПДЛЖ ОШ = 1,32 (95% ДИ: 0,47–3,72;  $p=0,793$ ).

Как видно из представленных данных применение методик оценки продольной деформации миокарда достоверно повышает результативность выявления симптом-связанных коронарных артерий, а более трудоемкий метод

пошагового анализа ПДЛЖ оказывается и более эффективным в решении этой задачи.

Нами также изучено как часто может быть обнаружена пораженная питающая коронарная артерия, в зоне которой при нагрузке была индуцирована ишемия, выявленная с помощью метода пошагового анализа ПДЛЖ. Гемодинамически значимые сужения и окклюзии ПМЖВ были обнаружены при КАГ у 25 пациентов с ИБС; при этом индуцированное усиление нарушений деформации в зоне ее кровоснабжения было выявлено в 7 случаях (28,0%). Гемодинамически значимые сужения и окклюзии ОВ были обнаружены при КАГ у 18 больных с ИБС; при этом индуцированное усиление нарушений деформации в зоне ее кровоснабжения было выявлено в 14 случаях (77,7%). Гемодинамически значимые сужения и окклюзии ПКА были обнаружены при КАГ у 23 обследованных; при этом индуцированное усиление нарушений деформации в зоне ее кровоснабжения было выявлено в 15 случаях (65,2%) (Рисунок 31). Таким образом симптом-зависимыми коронарными артериями чаще оказываются ОВ и ПКА.

Следует также отметить, что у 6-ти пациентов во время пробы не было зарегистрировано отрицательной динамики в показателях ПДЛЖВ, однако симптом-связанную коронарную артерию удалось обнаружить у 3-х из них, ориентируясь на показатели локальной сократимости. В 3-х случаях несмотря на наличие гемодинамически значимых поражений коронарного русла выявить симптом-зависимые артерии не удалось ни одним из диагностических методов. У этих пациентов при анализе ПДЛЖ были зарегистрированы только фиксированные поражения; не было и признаков ухудшения локальной сократимости при введении вазодилататора. По данным КАГ в двух случаях определялось поражение ПМЖВ и ПКА, в одном – стеноз ствола ЛКА 50%. Можно предположить, что описанная ситуация обусловлена наличием хорошо развитых коллатералей, предотвращающих появление стресс-индуцированной ишемии (Seiler C. et al., 1999; Zimarino M. et al., 2014; Werner G.S., Figulla H.R., 2002).

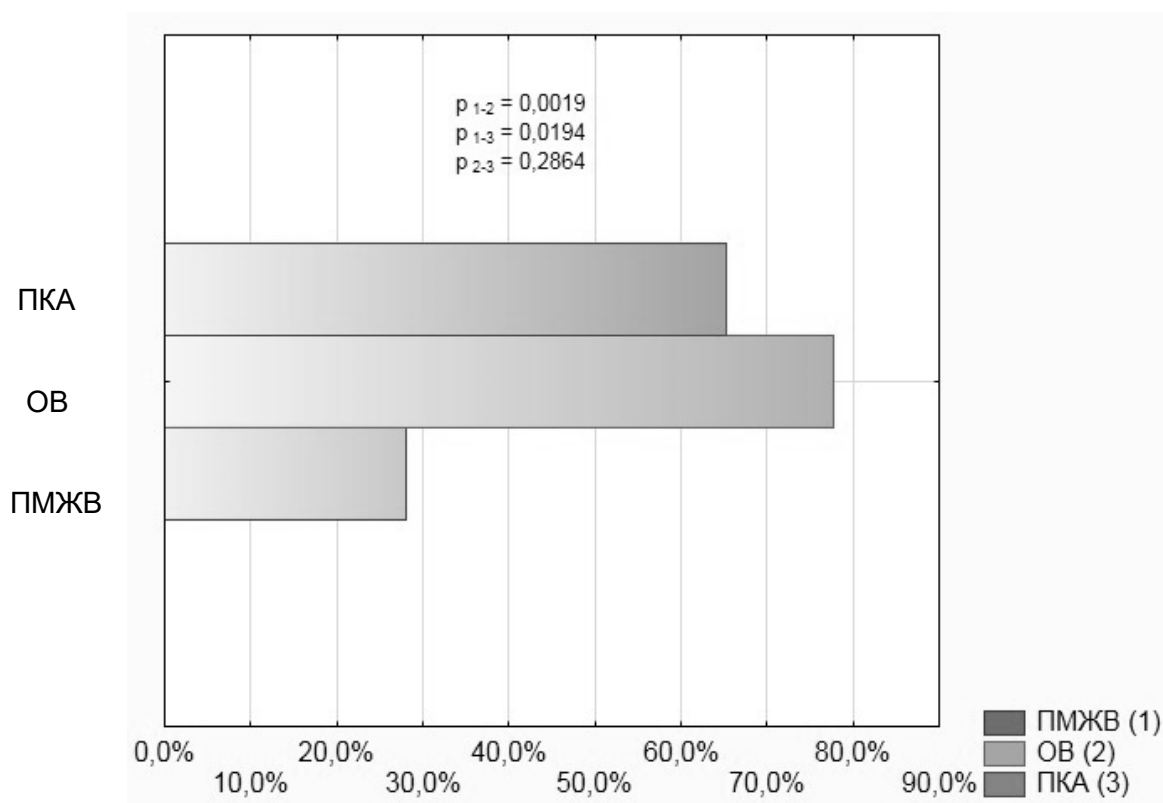


Рисунок 31 – Вероятность обнаружения симптом-связанных коронарных артерий у больных ИБС во время нагрузочной пробы, где ПМЖВ – передняя нисходящая ветвь левой коронарной артерии, ОВ – огибающая ветвь левой коронарной артерии, ПКА – правая коронарная артерия

При проведении анализа ПДЛЖ нами также отмечено в 11-ти случаях (34,4%) появление участков нарушения ПДЛЖ в зонах кровоснабжения коронарных артерий, не имеющих гемодинамически значимых стенозов и окклюзий. Вероятно, это связано с тем, что присутствует сочетание зон с макро- и микрососудистым характером индукции ишемии [Sechtem U. et al., 2020; Taqueti V.R., Di Carli M.F., 2018].

В качестве примера проведения пробы с АТФ и выполнения мониторинга изменений процессов деформации миокарда ЛЖ можно привести следующее наблюдение. Больной К, мужчина, 59 лет, жалуется на вновь появившиеся приступы стенокардии при физической нагрузке. Клинический диагноз – ИБС. Стенокардия напряжения, ФК II. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ без зубца Q передней стенки ЛЖ, 2013 г.). Атеросклероз аорты и коронарных артерий. ХСН IIА, ФК II. Гипертоническая болезнь III стадии, достигнутой 3

степени, группа риска 4 (очень высокий). Данные коронароангиографии. Левый тип кровоснабжения миокарда ЛЖ. Стеноз проксимальной трети ПМЖВ 60%. Стеноз дистальной трети ОВ 75%. Гипоплазия ПКА в средней и дистальной третях. Выполнена 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ. Исходное АД 134/70 мм рт. ст., ЧСС 65 уд/мин, при ЭхоКГ контроле зон нарушений локальной сократимости не выявлено. При введении АТФ в дозе 140 мкг/кг/мин через 2 мин АД 135/67 мм рт. ст., ЧСС 68 уд/мин. Через 30 с после увеличения дозы АТФ до 175 мкг/кг/мин АД снизилось до 105/80 мм рт. ст., ЧСС возросла до 77 уд/мин. Констатировано достижение состояния субмаксимальной вазодилатации. При этом появления болей стенокардитического характера, изменений ЭКГ, зон нарушения локальной сократимости при визуальном ЭхоКГ контроле не отмечено. Через 3 мин от начала введения АТФ зарегистрированы 4D ЭхоКГ данные. Восстановительный период – без особенностей. В ходе автоматизированного анализа продольной систолической деформации миокарда ЛЖ получены следующие полярные диаграммы (Рисунок 32).





Рисунок 32 – Результаты объемной автоматизированной оценки продольной систолической деформации миокарда левого желудочка, представленные в виде полярных диаграмм у пациента К., мед/карта 2/12-2018: а) до введения АТФ; б) во время введения АТФ; в) через 5 мин после окончания введения АТФ; Пер – передние сегменты левого желудочка, Пер. перег – передне-перегородочные, Перег. – перегородочные, Ниж. – нижние, После. – задние, Бок. – боковые сегменты)

Как видно из представленного рисунка, исходно отмечалась тенденция к снижению показателей деформации миокарда в зонах кровоснабжения всех трех коронарных артерий (1-й, 2-й, 5-й, 7-й, 8-й, 12-й, 16-й и 17-й сегменты). Во время введения АТФ и достижения состояния субмаксимальной гиперемии миокарда отмечена нормализация процессов деформации в зонах кровоснабжения ПМЖВ и ПКА. Но одновременно с этим появились участки значительного нарушения деформации миокарда в зоне кровоснабжения ОВ (6-й, 12-й и 16-й сегменты, преобладает прокраска синим цветом, повышение значения ПДЛЖ на 5% и более по сравнению с 1-м этапом пробы при количественном анализе). Через 5 мин после окончания введения АТФ сохраняются участки нарушения деформации в зоне кровоснабжения этой же артерии. Проба признана положительной. Выявлена симптом-связанная артерия – ОВ. Стеноз ПМЖВ, приближающийся к пограничному, а также гипоплазия ПКА оказались малозначимыми в плане формирования участков нарушения деформации, появление которых обусловлено возникающей ишемией.

Таким образом, у пациента К. только оценка ПДЛЖ (как качественная, так и количественная) позволяет выявить зону индуцированной во время стресс-теста ишемии и, соответственно, зону кровоснабжения симптом-связанной коронарной артерии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИБС продолжает оставаться одной из ведущих причин смерти в развитых странах и становится таковой в развивающихся странах (De Lemos J., Omland, 2017). С 1990 по 2013 годы общее количество смертей от сердечно-сосудистых заболеваний в мире (суммарные данные по 188 странам) выросло на 41%, при этом ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирают около 17 млн. человек, что составляет 29% от всех случаев смерти в мире (Roth G.A. et al., 2015). И большинство из них обусловлено ИБС. В Российской Федерации по данным Федеральной службы государственной статистики в 2018 г. от болезней системы кровообращения умерло 841915 человек, что составляет 43,7% от общего числа умерших (в 2013 г было 53,2%); а от ИБС непосредственно – 442635 человек (24,4%) (Сведения о смертности населения по причинам смерти по Российской Федерации за январь – декабрь 2018 года, 2019).

ВОЗ поставлена сложная задача – к 2025 г. снизить на 25% преждевременную смертность из-за сердечно-сосудистых заболеваний (Beaglehole R. et al., 2012). Главной надеждой и одновременно опорой в достижении этой цели являются повышение качества диагностики и лечения ИБС (Беленков Ю.Н., 2011; Шляхто Е.В., 2015).

Для целей более быстрого и надежного первичного выявления/исключения ИБС у пациентов с различными уровнями предтестового риска заболевания в настоящее время рекомендуется применение различных нагрузочных проб (в том числе фармакологических) в сочетании с кардиальными визуализирующими методиками (Авдеев С.Н. и соавт., 2019; Balfour, P.C.Jr. et al., 2017; Dowsley T. et al., 2013; Mordi I.R. et al., 2017). Другой не менее важной точкой приложения кардиальных нагрузочных визуализирующих методик является их использование у пациентов с уже установленной во время КАГ ИБС (особенно при мультифокальном характере поражения коронарного русла и стертой клинической картине) для определения причинно-следственных связей между уже выявленными гемодинамически значимыми стенозами и окклюзиями коронарных артерий и



формированием зон ишемии (Montalescot G. et al., 2013). Это крайне важно для установления прогноза заболевания и вынесения обоснованного суждения о необходимости, а также тактике хирургической/эндоваскулярной реваскуляризации (Neumann F. J. et al., 2018). В ряду инвазивных и неинвазивных нагрузочных методик, позволяющих обнаружить нарушения артериальной перфузии, эффективно выявить зону ишемии и соотнести ее с зоной кровоснабжения той или иной пораженной питающей артерии (коронарный и фракционный коронарный резерв, ОФЭКТ, ПКТ, ПМРТ, ПЭТ, гибридные методы), особое место занимает СЭхоКГ с фармакологической нагрузкой. Это обусловлено ее неинвазивным характером, отсутствием лучевой нагрузки, простотой и доступностью для практического здравоохранения (Pisano E. et al., 2020; Sicari R. et al., 2009; Steeds R.P. et al., 2019).

Значительную часть СЭхоКГ исследований в мире составляют стресс-тесты с вазодилататорами (аденозин и дипиридамо́л). К сожалению, в последние годы эти препараты в российской аптечной сети не представлены. Эффективной заменой аденозину служит АТФ, который достаточно широко используется для индукции коронарной гиперемии при динамической ОФЭКТ, ПКТ, ПМРТ, ПЭТ в странах Юго-Восточной Азии и России (Карпова И. Е. и соавт, 2013; Курбатов В.П. и соавт., 2012; Минасян, А. А. и соавт, 2020; Мочула А. В. и соавт, 2016; Harada M. et al., 1998; He Q. et al., 2002; Miyagawa M. et al., 2016; Kinoshita S. et al., 1994; Yonezawa Y. et al., 1995). Однако о возможности применения АТФ вместо аденозина при СЭхоКГ в нашей стране практически ничего не известно – публикации отсутствуют.

Анализируя научную литературу, мы обнаружили, что в ходе фармакологической пробы у 16–18% пациентов в/в инфузия АТФ либо аденозина в традиционных дозах (140–160 мкг/кг/мин) к эффективному расширению коронарного русла не приводит (De Bruyne V. et al., 2003; Jeremias A. et al., 2000; Wilson R. F. et al., 1990). Безусловно это сказывается на формирование полноценного «синдрома обкрадывания» и снижает диагностическую значимость пробы. В связи с этим, у нас возникла идея попробовать преодолеть устойчивость

к сосудорасширяющему действию АТФ у ряда обследуемых путем повышения дозировки вводимого препарата.

В последние годы в СЭхоКГ стали успешно применяться две новые технологии: 4D СЭхоКГ (Крикунов П.В. и соавт., 2018; Новиков В., Новикова Т.Н., 2020; D'Andrea A. et al., 2020; Lang R.M. et al., 2015; Buccheri S. et al., 2015; Wu V.C. et al., 2017) и анализа глобальной и региональной ПДЛЖ (Алехин М.Н., 2012, 2017, 2020; Андреева А.Е. и соавт., 2010; Бобров А.Л., Бобров Л.Л., 2014; Бранд Я.Б. и соавт., 2018; Гиляров М.Ю. и соавт., 2014; Collier P. et al., 2017; Gorcsan J.3rd et al., 2011; Liou K. et al., 2016; Smiseth O.A. et al., 2016).

При использовании первой из них, удастся намного быстрее зарегистрировать необходимую эхо-информацию по сравнению с 2D СЭхоКГ (Abusaid G.H. et al., 2012; Verbarie R.F. et al., 2018; Kwan J. et al., 2014), что критически важно в ходе проведения скоротечного нагрузочного теста. Кроме того, запись качественных трехмерных видеоклипов намного меньше зависит от опыта и подготовки оператора (Badano L.P., 2014), а точность выявления нарушений сократимости миокарда (особенно в зоне кровоснабжения ПМЖВ) – оказывается выше, чем при 2D СЭхоКГ (Badano L.P. et al., 2010; Mordi I.R. et al., 2017).

При использовании технологии анализа ПДЛЖ удастся зафиксировать неуловимое глазу продольное сокращение миокарда (Целуйко В.Ц. и соавт., 2014), что и обуславливает высокую эффективность метода в диагностике, скрытой миокардиальной ишемии (Liou K. et al., 2016). Нарушения ПДЛЖ, как маркера латентной ишемии миокарда, могут быть зарегистрированы даже при отсутствии визуализации нарушений локальной сократимости (Ternacle J. et al., 2013), в том числе и при СЭхоКГ (Gupta K. et al., 2019; Rumbinaitė E. et al., 2016; Uusitalo V. et al., 2016).

Сказанное и побудило нас предпринять попытку разработать новый алгоритм СЭхоКГ с АТФ (с возможностью ступенеобразного повышения дозы вводимого стресс-агента), проверить его работоспособность, и, самое главное, попробовать совместить его с трехмерной визуализацией ЛЖ в реальном

масштабе времени и автоматизированным анализом ПДЛЖ для оценки функциональной значимости гемодинамически значимых стенозов и окклюзий коронарных артерий.

Для реализации этих задач проанализирован материал, собранный в двух лечебных учреждениях – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России г. Ростова н/Д, МБУЗ ЦГБ г. Азова. Обследовано 47 человек (из них 15 здоровых лиц и 32 пациента с верифицированной при КАГ ИБС). Всем включенным в исследование на эхокардиографе Вивид Е95 (Дженерал Электрик, США), оснащенный матричным объемным секторным датчиком 4V-D, проведена 4D СЭхоКГ+ ПДЛЖ с АТФ с новым алгоритмом введения стресс-агента и использованием технологий автоматизированной визуализации функции сердца (AFI) и пространственного спекл-трекинга в реальном масштабе времени.

Предварительный анализ литературных данных продемонстрировал, что требования к вазодилататорам, позволяющим использовать их в фармакологических нагрузочных тестах, весьма строгие – это быстрый ответ на введение, стабильность показателей кровотока в коронарных сосудах, быстрое окончание действия, редкость развития осложнений, быстрота действия антидотов (Нау W.К., 2004). Установлено, что всем этим требованиям полностью соответствует АТФ.

На первом этапе исследования после углубленного анализа научной литературы по вопросу проведения нагрузочных проб с АТФ (в том числе и СЭхоКГ) нами переработан существующий алгоритм инфузии вазодилататора, предусмотрена возможность ступенеобразного повышения дозировки стресс-агента, а также тщательный контроль АД и ЧСС.

Основные опорные точки нового алгоритма следующие: а) в нагрузочной пробе выделяют три этапа, при этом ЭхоКГ показатели регистрируются трижды (до, во время и по окончании введения АТФ); б) запись ЭхоКГ параметров проводится на втором этапе пробы только при снижении САД на 5 мм рт. ст. и более и не ранее чем через 3 минуты от начала инфузии АТФ; в) в случае отсутствия снижения САД при введении начальной дозировки АТФ (140

мкг/кг/мин), доза стресс-агента должна быть ступенеобразно повышена в течение 1–2 минут до 175 мкг/кг/мин, а затем и до 210 мкг/кг/мин.

При тестировании нового алгоритма 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ установлено, что проба вполне безопасна в использовании. Среди 47 обследованных только в 3-х случаях (6,4%) отмечено снижение САД ниже 90 мм рт. ст., однако простое снижение скорости инфузии препарата за 20–30 с приводило к повышению САД до уровня выше 90 мм рт. ст. У одного обследованного при введении АТФ отмечено появление а-в блокада II степени, опять-таки простое снижение скорости введения АТФ нивелировало это нарушение проводимости. Полученные нами данные совпадают с данными литературы о том, что при введении АТФ осложнения возникают реже, чем при введении аденозина, и намного реже, чем при введении добутамина (Саидова М.А., 2009; Cho S.G. et al., 2019; Fukai T. et al., 1995; Jeremias A. et al., 2000; Hau W.K., 2004; Marwick T.H., 1997; Miyagawa M. et al., 1995, 2016; Miyazono Y. et al., 1998; Saab R. et al., 2017).

Что касается «малых» сопутствующих эффектов на введение АТФ, то у всех обследованных (100%) было отмечено появление хотя бы одного из них. Симптоматика была нерезко выраженной, переносилась довольно легко и самопроизвольно исчезала в течение 30 с после окончания введения препарата. Нужды в остановке пробы в связи с появлением «малых» сопутствующих эффектов на введение АТФ нет. Полученные нами данные совпадают с литературными (Карпова, И.Е. и соавт., 2013; Fukai T. et al., 1995; Miyagawa M. et al., 1995; Miyazono Y. et al., 1998; Tsang K.H. et al., 2015). Следует отметить, что появление указанной симптоматики всегда совпадало с периодом снижения САД, в связи с чем появление чувства жара в лице, комка в горле, сухости во рту, тяжести в голове или животе, онемения в шее, спине, затруднения при дыхании можно рассматривать в качестве дополнительных маркеров достижения состояния адекватной системной артериальной вазодилатации, затрагивающей и коронарное русло.

Применяя новый алгоритм нагрузочной пробы нам удалось во всех случаях снизить САД и, соответственно, добиться адекватного расширения коронарных

артерий. Результатом проведения фармакологических пробы с АТФ стала регистрация динамических объемных ЭхоКГ параметров ЛЖ для выполнения 4D пространственного спекл-трекинга. У всех 47 обследованных качество записанных объемных кинопетель оказалась приемлемым и для визуальной оценки региональной сократимости миокарда, и для проведения автоматизированного анализа ПДЛЖ.

Суммируя вышесказанное, можно констатировать, что тщательное соблюдение следующих условий: а) заблаговременное выявление противопоказаний к проведению пробы с АТФ (наличие бронхоспастического синдрома, брадиаритмии, а-в блокады II–III степени, выраженной артериальной гипотонии); б) подготовка обследуемого к проведению пробы – отмена препаратов группы метилксантинов (кофеин, теобромин, теofilлин и его водорастворимые соли) за 24 ч до выполнения пробы, а также ограничение приема препаратов, повышающих концентрацию теофиллинов (β-адреноблокаторы, циметидин, эритромицин, антагонисты кальция) или потенцирующих действие аденозина (дипиридамол), отказ от употребления кофе, чая, шоколада, колы за сутки до пробы; в) предварительное информирование пациента о возможном появлении симптомов, связанных с состоянием вазодилатации при введении АТФ; г) активное участие обследуемого в тесте (непрерывный контакт с медицинским персоналом, мониторинг своего самочувствия и оперативное представление информации даже о незначительных его изменениях); д) аккуратное соблюдение протокола нагрузочной пробы; е) постоянное наблюдение за ЭКГ кривой, уровнем АД, ЧСС; ж) гибкое регулирование темпа введения АТФ позволяет во всех случаях достигнуть фазы субмаксимального расширения коронарных артерий, избежать преждевременного прекращения теста, а также зарегистрировать все необходимые ЭхоКГ данные.

Проводя хронометраж новой методики мы обнаружили, что при визуальной оценке цветового кодирования ПДЛЖ миокарда длительность пробы была достоверно в 1,44 раза меньше ( $p < 0,0001$ ), чем при пошаговом сравнении сегментарных цифровых значений ПДЛЖ. В первом случае продолжительность 4D

СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ укладывалась в норматив времени, отведенный для стандартной СЭхоКГ с визуальным контролем локальной сократимости миокарда (60 минут), а во втором – превышала ее на 6 минут.

Полученные нами данные указывают на то, что затраты времени на сбор и анализ показателей, записанных при 4D ЭхоКГ + ПДЛЖ, вполне приемлемы для рутинной диагностической практики. И наши данные совпадают с таковыми, полученными ранее в зарубежных исследованиях (Altman M. et al., 2014; Luis S.A. et al., 2014; Xu T.Y. et al., 2014).

Оценивая воспроизводимость 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ при повторных измерениях одним и двумя исследователями с помощью графоаналитической методики Бланда–Альтмана мы получили вполне приемлемые показатели, указывающие на надежность методики (во всех случаях разности значений двух измерений не выходили из зоны  $\pm 1,96$  стандартного отклонения средней разности измеренного показателя). Полученные нами данные не противоречат литературным, полученным при анализе воспроизводимости 4D ЭхоКГ+ПДЛЖ (Chen, R. et al., 2016; Nayat D. et al., 2012; Luis S.A. et al., 2014; Xu T.Y. et al., 2014; Yuda S. et al., 2014).

В соответствие с рекомендациями предварительно определять нормативные показатели для конкретной марки ультразвукового сканера и региона мира перед началом исследования показателей деформации (Muraru D. et al., 2014 и 2018; Amzulescu M.S., 2019) нами, опираясь на анализ данных 15 здоровых лиц, были определены нормативные значения глобальной и региональной ПДЛЖ на трех этапах 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ. Сведения об изменении величины ПДЛЖ в различных сегментах миокарда (при использовании пошагового анализа деформации) представлены в таблице 3.4.1, а глобального ПДЛЖ – на Рисунке 25.

Из полученных нами данных видно, что значения глобальной и сегментарной ПДЛЖ у здоровых людей несколько понижаются (растут в абсолютном цифровом выражении) во время введения АТФ, а затем после прекращения инфузии АТФ в течение 5 минут возвращаются к исходному уровню.

При этом полученные нами данные о нормативных значениях ПДЛЖ близки к данным, опубликованным ранее (Алехин М.Н., 2017; Гиляров М.Ю. и соавт., 2014; Целуйко В.Ц. и соавт., 2014; Muraru D. et al., 2014 и 2018; Yingchoncharoen T. et al., 2013). Кроме того, при анализе влияния возрастного фактора на величину ПДЛЖ нами установлено, что у лиц более старшего возраста показатели деформации несколько ниже, чем у лиц молодого возраста (см. Рисунок 26), что совпадает с данными литературы (Cheng, S. et al., 2013; Kaku K. et al., 2014; Kocabay G. et al., 2014; Muraru D. et al., 2014; Shi J. et al., 2016).

На втором этапе исследования, применяя переработанный алгоритм 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ, нами изучена диагностическая эффективность новой методики в выявлении стресс-индуцированной ишемии, а также проведено сравнение эффективности обнаружения симптом-связанных коронарных артерий в динамике стресс-теста тремя способами: а) при использовании традиционной визуальной оценки нарушений локальной сократимости, б) с помощью визуальной оценки автоматизированного цветового кодирования миокарда (красный/синий цвета и их оттенки), в) при пошаговом сравнении цифровых значений деформации миокарда в одних и тех же сегментах.

При интегративном применении клинических и инструментальных маркеров диагностики индуцированной во время стресс-теста ишемии проба была признана положительной в 90,6%, что соответствует показателю ее чувствительности (Ч) (см. Таблицу 6 и Рисунок 28). Согласно данным, взятым из Рекомендаций по лечению стабильной ИБС (ESC 2013) Ч при Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой в первичной диагностике ИБС колеблется в пределах 45–50%, СЭхоКГ с физической нагрузкой – в диапазоне 80–85%, СЭхоКГ с добутамином – в диапазоне 79–83%, СЭхоКГ с вазодилататором – 72–79% (Montalescot G. et al., 2013).

В ходе анализа данных проведенной 4D СЭхоКГ выяснилось, что усиление исходных нарушений локальной сократимости, появление новых зон и расширение имевшихся ранее отмечено в 34,4%, а усиление исходных нарушений

деформации, появление новых зон нарушений деформации и расширение старых – в 81,2% ( $p=0,003$ ) (Таблицы 8 и 9).

Таким образом, Ч метода оценки ПДЛЖ в выявлении стресс-индуцированной ишемии оказывается 2,36 раза выше, чем традиционного метода визуального («на глаз») анализа локальной сократимости. Это совпадает с данными, опубликованными ранее (Gupta K. et al., 2019; Rumbinaitė E. et al., 2016; Uusitalo V. et al., 2016).

Остановимся на вопросе оценки эффективности обнаружения симптом-связанных коронарных артерий с помощью различных методических подходов. В нашем исследовании удалось продемонстрировать, что применение методики цветового анализа процессов ПДЛЖ во время нагрузочной пробы (качественный анализ) достоверно в 2,0 раза ( $p=0,023$ ) повышает вероятность детекции симптом-связанных коронарных артерий, по сравнению с традиционной методикой визуальной оценки сократимости миокарда ЛЖ. В случае применения методики пошаговой посегментарной оценки ПДЛЖ (количественный анализ) вероятность детекции симптом-связанных артерий достоверно в 2,2 раза ( $p=0,0055$ ) выше, чем при использовании методики визуального контроля сократимости. При сравнении частот обнаружения симптом-связанных коронарных артерий с помощью качественного и количественного методов анализа ПДЛЖ выяснено, что во втором случае вероятность выявления симптом-связанных артерий в 1,1 раза ( $p=0,79$ ) выше, чем в первом (см. Рисунок 30). Таким образом, более трудоемкий способ оценки ПДЛЖ оказывается и несколько более информативным. Для предварительной оценки можно рекомендовать качественный анализ ПДЛЖ, а для окончательной – количественный (затраты времени на 20 минут больше).

Продолжая анализ выполненной нами работы необходимо отметить, что при оценке вероятности обнаружения той или иной симптом-связанной артерии, чаще ими оказываются ОВ и ПКА (см. Рисунок 31).

Обращает на себя внимание и то, что в 3-х случаях результат нагрузочной пробы оказался отрицательным – индуцировать ишемию не удалось. Примечательно, что у этих пациентов к моменту обследования была отмечена и



стертая клиническая картина ИБС (отсутствие типичной стенокардии или ее эквивалентов). Вероятно, (несмотря на наличие значимых поражений коронарных артерий), благодаря коллатеральному кровоснабжению, нарушения перфузии у этих лиц оказываются скомпенсированными (Seiler C. et al., 1999; Zimarino, M. et al., 2014; Werner G.S., Figulla H.R., 2002). По результатам проведенного стресс-теста можно прийти к выводу: таким пациентам хирургическая/эндоваскулярная реваскуляризация не показана, необходимо продолжение медикаментозной терапии.

Итак, как нам представляется, новая методика 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ может быть использована и для результативной первичной диагностики ИБС, и для эффективного определения причинно-следственных связей между анатомическими особенностями поражения коронарных артерий и появляющимися зонами индуцированной ишемии. Нагрузочная проба оказалась вполне безопасной и, поэтому, может быть рекомендована к использованию в практическом здравоохранении.

В заключение хочется отметить, что применение АТФ в качестве стресс-агента при СЭхоКГ позволяет заполнить существующий в нашей стране пробел в препаратах, вызывающих перераспределение коронарного кровотока при нагрузочных пробах. Более того, это оказывается экономически целесообразным. Так, стоимость упаковки АТФ, необходимой для проведения фармакологического теста, в два раза ниже стоимости флакона добутамина и в десятки раз – аденозина.

## ВЫВОДЫ

1. Разработана новая диагностическая методика 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ, предусматривающая возможность ступенеобразного увеличения дозировки стресс-агента с целью минимизации случаев с неэффективной вазодилатацией артериального коронарного русла.

2. По результатам тестирования новой методики 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ установлено, что: а) состояние субмаксимального расширения коронарного русла может быть индуцировано во всех случаях, б) проба вполне безопасна – вероятность развитие осложнений (снижение САД ниже 90 мм рт. ст. и появление атриовентрикулярной блокады II степени) 6,4%, простое снижение скорости введения АТФ легко купирует эти эффекты, в) «малые» побочные эффекты, связанные с системной вазодилатацией, наблюдаются у всех обследуемых, в) во всех случаях удастся зарегистрировать объемные динамические эхо-данные, приемлемые для последующего автоматизированного анализа, г) воспроизводимость методики хорошая, д) средняя продолжительность нагрузочной пробы при цветовом анализе ПДЛЖ миокарда составляет 46 минут, а при пошаговом сегментарном – 66 минут.

3. Определены нормативные значения глобальной и сегментарной ПДЛЖ при выполнении 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ.

4. Продемонстрировано, что: а) кумулятивная чувствительность новой методики в выявлении стресс-индуцированной миокардиальной ишемии составляет 90,6% (референтный метод – данные КАГ), б) 4D СЭхоКГ с АТФ и автоматизированной оценкой ПДЛЖ позволяет достоверно в 2,0 раз повысить точность идентификации симптом-связанных коронарных артерий у больных ИБС при использовании визуальной оценки цветового кодирования полярных диаграмм, и в 2,2 раза – при пошаговом сегментарном анализе ПДЛЖ по сравнению с традиционной ЭхоКГ методикой визуальной оценки локальной сократимости миокарда.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Новая методика 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ в связи с безопасностью выполнения и высокой диагностической эффективностью может быть рекомендована для первичной диагностики ИБС.

2. Методика 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ рекомендуется к использованию для выявления симптом-связанных коронарных артерий при решении вопроса о целесообразности и тактике хирургической/эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с уже установленным диагнозом ИБС, подтвержденным при КАГ.

3. Ключевые положения нового алгоритма введения стресс-агента: а) нагрузочная проба состоит из 3-х этапов (ЭхоКГ данные должны регистрироваться до, во время инфузии АТФ и через 5 мин после ее окончания); б) критерием достижения субмаксимальной миокардиальной гиперемии при введении АТФ является снижение систолического артериального давления (САД) на 5 мм рт. ст. и более; в) запись ЭхоКГ на 2-м этапе пробы допускается только через 3 мин от начала введения АТФ и при наличии снижения САД; г) начальная доза введения АТФ - 140 мкг/кг/мин; если на 3-й мин введения препарата САД не снижается - дозировка должна увеличиться сначала до 175 мкг/кг/мин на 1 мин, а при отсутствии эффекта - до 210 мкг/кг/мин еще на 2-3 мин. В случае появления осложнений (снижение САД ниже 90 мм рт. ст., а-в блокада II ст., бронхоспазм) приостановка введения АТФ в течение 20-30 с приводит к купированию осложнений. При необходимости в/в медленно может быть введен антидот – эуфиллин (2,4% - 10,0 мл).

4. Новый протокол внутривенной инфузии АТФ может быть рекомендован для тестирования и в других визуализирующих методиках оценки сократимости и перфузии миокарда: ОФЭКТ, ПКТ, ПМРТ, ПЭТ.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективной научной задачей может стать оценка с помощью методики 4D СЭхоКГ+ПДЛЖ с АТФ результатов хирургической/эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Представляется целесообразным изучить возможности использования анализа других вариантов деформации миокарда ЛЖ (циркулярной, по площади, радиальной) в выявлении зон скрытой ишемии миокарда при проведении стресс-теста с АТФ.

Также полезным было бы тестирование нового алгоритма внутривенной инфузии АТФ и в других визуализирующих методиках лучевой диагностики, применяющихся для оценки перфузии миокарда.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алехин, М. Н. Возможности клинического использования тканевого доплера. Тканевой доплер и стресс-эхокардиография / М.Н. Алехин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. – № 3. – С. 123–132.
2. Алехин, М.Н. Клиническое использование показателей продольной систолической деформации левого желудочка сердца / М.Н. Алехин // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – Т. 1. – № 4. – С. 101–1.
3. Алехин, М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение / М.Н. Алехин. – М.: Видар-М, 2012. – 88 с.
4. Алёхин, М. Н. Эхокардиография в оценке постсистолического укорочения миокарда левого желудочка сердца / М.Н. Алехин, А.И. Степанова // Кардиология. – 2020. – Т. 60. - № 12. – С. 110 - 116.
5. Аронов, Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпрессинформ, 2007. – 328 с.
6. Андреева, А.Е. Современный уровень анализа локальной функции миокарда при выполнении стресс-эхокардиографии: тканевые доплеровские методики и двумерный режим тканевого следа / А.Е. Андреева, Л.Л. Берштейн, В.И. Новиков, Ю.Н. Гришкин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 3. – С. 88–100.
7. Аронов, Д.М. Функциональные пробы в кардиологии. / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпрессинформ, 2007. – 328 с.
8. Беленков, Ю.Н. Кардиология: национальное руководство / Ю.Н. Беленков, Р.Г. Оганов. – Серия «Национальные руководства». – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1232 с.
9. Бобров, А.Л. Количественные методы анализа в стресс-эхокардиографии / А.Л. Бобров, Л.Л. Бобров // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 96–103.
10. Бобров, А. Л. Клинические нормы. Эхокардиография / Бобров А. Л. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 80 с.

11. Бокерия, Л.А. Функциональная диагностика в кардиологии. В 2 томах. / Л.А. Бокерия, Е.З. Голухова, А.В. Иваницкий – М.: Изд-во. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2005. – 427 с.
12. Бранд, Я.Б. Оценка прогностического значения показателей продольной деформации миокарда левого желудочка при хирургической реваскуляризации у больных с выраженной ишемической дисфункцией миокарда / Я.Б. Бранд, Бикбова Н.М., Ключников И.В. и соавт. // Клиническая физиология кровообращения. – 2018. – Т. 15. – № 3. – С. 190–197.
13. Вольская, Е.В. Пациентский комплаенс, обзор тенденций в исследованиях / Е.В. Вольская // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2013. – № 11. – С. 6–15.
14. ВШОУЗ, Высшая школа организации и управления здравоохранением. Новости [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.vshouz.ru/news/zayavleniya/16955/> [12.06.2021].
15. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц – М.: Практика, 1999. – 459 с.
16. Гиляров, М.Ю. Значения сегментарной продольной деформации миокарда в покое до и после операции аортокоронарного шунтирования у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом / Гиляров М. Ю., Мурашова Н. К., Новикова Н. А. и соавт. // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2014. – Т. 13. – № 3. – С. 131–135.
17. Гогниева, Д.Г. Сравнение диагностической эффективности методик неинвазивного расчета фракционного резерва кровотока, основанных на построении одномерной и трехмерной математических моделей / Д.Г. Гогниева, Е.С. Першина, Ю.О. Митина и соавт. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. - № 2. – С. 12 - 18.
18. Завадовский, К.В. Методика устранения артефактов движения сердца при выполнении перфузионной сцинтиграфии миокарда / К.В. Завадовский, А.И. Мишкина, А.В. Мочула, Ю.Б. Лишманов // REJR. – 2017. – Т. 7. – № 2. – С. 56–64.

19. Калькулятор SYNTAX Score [Электронный ресурс] / © 2013–2019 Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Секция «Кардиология и визуализация в кардиохирургии». – Режим доступа: [http://heart-master.com/clinic/diagnostic/syntax\\_score/](http://heart-master.com/clinic/diagnostic/syntax_score/) [05.05.2021].

20. Карев, Е. А. Количественная ультразвуковая оценка показателей деформации миокарда: от теории к практике / Е.А. Карев, С.Л. Вербило, Э.Г. Малев и соавт. // Трансляционная медицина. – 2020. – Т. 7. - № 6. – С. 16 - 28.

21. Карпова, И.Е. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца / И.Е. Карпова, Л.Е. Самойленко, Г.Н. Соболева и соавт. // Кардиология. – 2013. – V. 53. – # 2. – С. 91–96.

22. Клинические рекомендации МЗ РФ. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Профессиональные ассоциации: Российское кардиологическое общество, Национальное общество по изучению атеросклероза, Национальное общество по атеротромбозу. Год утверждения: 2016. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedcad.pdf> [10.09.2017].

23. Крикунов, П.В. Прогностическая значимость эхокардиографии после острого инфаркта миокарда. Часть 2 / П.В. Крикунов, Ю.А. Васюк, О.В. Крикунова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 1 С. 89–100.

24. Комаров, Р.Н. Современные подходы к полной реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и частичным или полным отсутствием трансплантатов для коронарного шунтирования / Р.Н. Комаров, А.М. Исмаилбаев, Б.К. Кадыралиев и соавт. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. - № 9. – С. 109-115.

25. Кормен, Т. Алгоритмы. Построение и анализ / Т. Кормен., Ч. Лейзерсон, Р. Ривест., К. Штайн. - 3-е издание. – Нью-Йорк-Лондон: Вильямс, 2019. – 1296 с.

26. Курбатов, В.П. Оценка нарушений перфузии миокарда методом магнитно-резонансной томографии с аденозиновым стресс-тестом в бассейне

кровообращения правой коронарной артерии при обосновании показаний к эндоваскулярной реканализации / В.П. Курбатов, Н.Р. Гензель А.А. Обединский и соавт. // Радиология-Практика. – 2012. – № 4. – С. 27–34.

27. Мареев, Ю.В. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар / Ю.В. Мареев, В.Ю. Мареев // Кардиология. – 2017. – Т. 57. – № 4S. – С. 19–30.

28. Минасян, А. А. Безопасность и эффективность объемной компьютерной томографии сердца в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом в диагностике ишемической болезни сердца / А. А. Минасян, Г. Н. Соболева, С. А. Гаман и соавт. // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 11. – С. 57 -65.

29. Мочула, А.В. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла / А.В. Мочула, К.В. Завадовский, С.Л. Андреев, Ю.Б. Лишманов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – Т. 97. – № 5. – С. 289–295.

30. Наркевич, А.Н. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях [Электронный ресурс] / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов // Социальные аспекты здоровья населения (электронный журнал). – 2019. – № 6. – С. 10. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1123/30/lang,ru/> [01.02.2021].

31. Научная электронная библиотека eLibrary.ru [Электронный ресурс] / © 2000–2019 ООО НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/> [10.06.2021].

32. Новиков, В. Эхокардиография. Методика и количественная оценка / В. Новиков, Т. Новикова – М.: МЕДпресс-информ, 2020. – 120 с.

33. Овчинников, А.Г. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания,



методология, интерпретация результатов / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев, М.Н. Алёхин и соавт. // Кардиология. – 2020. – Т. 60. - № 12. – С. 48-63.

34. Отдельнова, К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях / К.А. Отдельнова // Сб. трудов 2-го ММИ. – 1980. – Т. 150. - № 6. – С. 18–22.

35. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва – М:МедиаСфера, 2002. – 312 с.

36. Саидова, М.А. Стресс-эхокардиография с добутамином: возможности клинического применения в кардиологической практике / М.А. Саидова. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. Т. 5. – № 4. – С. 73–79.

37. Сведения о смертности населения по причинам смерти по Российской Федерации за январь – декабрь 2018 года. [Электронный ресурс] / Федеральная служба государственной статистики. – Режим доступа: [http://gks.ru/free\\_doc/2018/demo/t3\\_3.xl](http://gks.ru/free_doc/2018/demo/t3_3.xl) [12.10.2020]

38. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / Акчурина Р.С., Алесян Б.Г., Аронов Д.М. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. - № 11. – С. 201 - 250.

39. Целуйко, В.Ц. Оценка деформации миокарда левого желудочка в клинической практике / В.Ц. Целуйко, К.Ю. Киношенко, Н.Е. Мищук // Ліки Україну – 2014. – № 9. – С. 52–58.

40. Шляхто, Е.В. Кардиология: национальное руководство / Е.В. Шляхто. – 2-е издание. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2015. – 800 с.

41. Abusaid, G.H. Real time three-dimensional stress echocardiography advantages and limitations / G.H. Abusaid, M. Ahmad // Echocardiography. – 2012. – V. 29. – # 2. – P. 200–206.

42. Aggeli, C. Real-time three-dimensional dobutamine stress echocardiography for coronary artery disease diagnosis: validation with coronary angiography / C. Aggeli, G. Giannopoulos, P. Misovoulos et al. // Heart. – 2007. – V. 93. – # 6. – P. 672–675.

43. Altman, D.G. How large a sample? / D.G. Altman / In: Gore S.M, Altman D.G. (eds.). - Statistics in Practice. - London, UK: British Medical Association, 1982. – 100 p.
44. Altman, M. Assessment of left ventricular systolic function by deformation imaging derived from speckle tracking: a comparison between 2D and 3D echo modalities / M. Altman, C. Bergerot, A. Aussoleil et al. // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2014. – V. 15. – # 3. – P. 316–323.
45. Amundsen, B.H. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging / B.H. Amundsen, T. Helle-Valle, T. Edvardsen et al. // J Am Coll Cardiol. – 2006. – V. 47. – # 4. – P. 789–793.
46. Amzulescu, M.S. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies / M.S. Amzulescu, M. De Craene, H. Langet et al. // European Heart Journal. – Cardiovascular Imaging. – 2019. – V. 20. – # 6. – P. 605–619.
47. Badano, L.P. High volume-rate three-dimensional stress echocardiography to assess inducible myocardial ischemia: a feasibility study // L.P. Badano, D. Muraru, F. Rigo et al. // J Am Soc Echocardiogr. – 2010. – V. 23. – # 6. – P. 628–635.
48. Badano, L.P. The clinical benefits of adding a third dimension to assess the left ventricle with echocardiography / L.P. Badano // Scientifica (Cairo). – 2014. – #. 2014:897431.
49. Balfour, P.C. Jr. Non-invasive assessment of low- and intermediate-risk patients with chest pain / P.C.Jr. Balfour, J.A. Gonzalez, C.M. Kramer // Trends Cardiovasc Med. – 2017. – V. 27. – # 3. – P. 182–189.
50. Beaglehole, R. Measuring progress on NCDs: one goal and five targets / R. Beaglehole, R. Bonita, R. Horton et al. // Lancet. – 2012. – V. 380. – # 9850. – P. 1283–1285.

51. Berbarie, R.F. Stress echocardiography using real-time three-dimensional imaging / R.F. Berbarie, E. Dib, M. Ahmad // *Echocardiography*. – 2018. – v. 35. – # 8. – P. 1196–1203.
52. Bland, J.M. Statistical methods for assessment agreement between two methods of clinical measurements / J.M. Bland, D.G. Altman // *Lancet*. – 1986. – V. 8. – # 8476. – P. 307 – 310.
53. Branch, K.R. Myocardial computed tomography perfusion / K.R. Branch, R.D. Haley, M.S. Bittencourt et al. // *Cardiovasc Diagn Ther*. – 2017. – V. 7. – # 5. – P. 452–462.
54. Bravo, N. Prognostic value of myocardial perfusion imaging with adenosine triphosphate / N. Bravo, M. Giménez, S. Mejía et al. // *J Nucl Cardiol*. – 2002. – V. 9. – # 4. – P. 395–401.
55. Brown, L. A. E. A comparison of standard and high dose adenosine protocols in routine vasodilator stress cardiovascular magnetic resonance: dosage affects hyperaemic myocardial blood flow in patients with severe left ventricular systolic impairment / L.A.E. Brown, C. E. D. Saunderson, A. Das et al. // *J Cardiovasc Magn Reson*. – 2021. - # 23. - 37.
56. Buccheri, S. Reference Values for Real Time Three-Dimensional Echocardiography-Derived Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction: Review and Meta-Analysis of Currently Available Studies / S. Buccheri, L. Costanzo, C. Tamburino, I. Monte // *Echocardiography*. – 2015. – V. 32. – # 12. – P. 1841–1850.
57. Campeau, L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later / L. Campeau // *Can J Cardiol*. – 2002. – V.8. – # 4. – P. 371–379.
58. Casella, G. Are high doses of intracoronary adenosine an alternative to standard intravenous adenosine for the assessment of fractional flow reserve? / G. Casella, M. Leibig, T.M. Schiele et al. // *Am Heart J*. – 2004. – V. 48. – # 4. – P. 590–595.
59. Cerqueira, M.D. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry / M.D. Cerqueira, M.S.

Verani, M. Schwaiger et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 1994. – V. 23. – # 2. – P. 384–389.

60. Chen, R. Non-Invasive Evaluation of Heart Function with Four-Dimensional Echocardiography / R. Chen, M. Zhu, D.J. Sahn et al. // *PLoS One.* – 2016. – V. 11. – # 5. – P. e0154996.

61. Cheng, S. Age- and sex-based reference limits and clinical correlates of myocardial strain and synchrony: the Framingham Heart Study / S. Cheng, M.G. Larson, E.L. McCabe et al. // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2013. – V. 6. – # 5. – P. 692–699.

62. Cho, S.G. Safer stress tests for myocardial perfusion imaging / S.G. Cho, Z. Jabin, H.H. Bom // *J Nucl Cardiol.* – 2019. – V. 26. – # 2. – P. 629–632.

63. ClinicalKey [Electronic resource] / Elsevier Inc., Reed Elsevier. – Electronic data. – Philadelphia: Elsevier Inc, PA, 2015. – Режим доступа: <https://www.clinicalkey.com/>

64. Collier, P. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography / P. Collier, D. Phelan, A. Klein // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – V. 69. – # 8. – P. 1043–1056.

65. Coma-Canella, I. Myocardial perfusion imaging with adenosine triphosphate predicts the rate of cardiovascular events / I. Coma-Canella, J. Palazuelos, N. Bravo, M.J.G. Velloso // *J Nucl Cardiol.* – 2006. – V. 13. – # 3. – P. 316–323.

66. Crosby, J. 3-D speckle tracking for assessment of regional left ventricular function / J. Crosby, B.H. Amundsen, T. Hergum et al. // *Ultrasound Med Biol.* – 2009. – V. 35. – # 3. – P. 458–471.

67. Cusmà-Piccione, M. Longitudinal Strain by Automated Function Imaging Detects Single-Vessel Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Dipyridamole Stress Echocardiography / M. Cusmà-Piccione, C. Zito, L. Oreto et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2015. – V. 28. – # 10. – P. 1214–1221.

68. D'Andrea, A. New Ultrasound Technologies for Ischemic Heart Disease Assessment and Monitoring in Cardiac Rehabilitation / A. D'Andrea, S. Sperlongano, M. Pacileo et al. // *J Clin Med.* – 2020. – V. 9. - # 10. - 3131.

69. De Bruyne, B. Intracoronary and Intravenous Adenosine 5-Triphosphate, Adenosine, Papaverine, and Contrast Medium to Assess Fractional Flow Reserve in Humans / B. De Bruyne, H.J. Nico, E. Barbato et al. // *Circulation.* – 2003. – V. 107. – # 14. – P. 1877–1883.

70. De Jong, M.C. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / M.C. De Jong, T.S. Genders, R.J. Van Geuns et al. // *Eur Radiol.* – 2012. – V. – 22/ – # 9. – P. 1881–1895.

71. De Lemos, J. Chronic Coronary Artery Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease E-Book / J. De Lemos, T. Omland. – Philadelphia: Elsevier Health Sciences. – 2017. – 600 p.

72. Deng, Y. Four-dimensional echocardiography area strain combined with exercise stress echocardiography to evaluate left ventricular regional systolic function in patients with mild single vessel coronary artery stenosis / Y. Deng, L. Peng, Y.Y. Liu et al. // *Echocardiography.* – 2017. V. 34. – # 9. – P. 1332–1338.

73. Djordjevic-Dikic, A.D. High dose adenosine stress echocardiography for noninvasive detection of coronary artery disease / A.D. Djordjevic-Dikic, M.C. Ostojic, B.D. Beleslin et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 1996. – V. 28. – # 7. – P. 1689–1695.

74. Domanski, M.J. A New Approach to Assessing Regional and Global Myocardial Contractility / M.J. Domanski, D. Follmann, I. Mirsky // *Echocardiography.* – 1997. – V. 14. – # 1. – P. 1–8.

75. Dorosz, J.L. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis / J.L. Dorosz, D.C. Lezotte, D.A. Weitzenkamp et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – V. 15. – V. 59. – # 20. – P. 1799–1808.

76. Dowsley, T. The role of noninvasive imaging in coronary artery disease detection, prognosis, and clinical decision making / T. Dowsley, M. Al-Mallah, K. Ananthasubramaniam et al. // *Can J Cardiol.* – 2013. – V. 29. – # 3. – P. 285–296.

77. Faulds, D. An Evaluation of its Use in Cardiac Diagnostic Procedures, and in the Treatment of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia / D.Faulds, P. Chrisp, M.M.T. Buckley // *Drugs.* – 1991. – V. 41. – # 4. – P. 596–624.

78. Feigenbaum, H. Echocardiographic Chamber Quantification in the Era of Multimodality Imaging: Beware of Unintended Consequences / Feigenbaum H. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2015. – V. 28. – # 7/ – P. 847–850.

79. Fihn, S. 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 / S.D. Fihn, J.M. Gardin, J. Abrams et al. // *Circulation.* – 2012. – V. 126. – № 25. – P. 3097–3137.

80. Fukai, T. Adenosine triphosphate stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia / T. Fukai, S. Koyanagi, H. Tashiro, T. Ichiki et al. // *Am J Card Imaging.* – 1995. – V. 9. – № 4. – P. 237–244.

81. Gayat, E. Reproducibility and inter-vendor variability of left ventricular deformation measurements by three-dimensional speckle-tracking echocardiography / E. Gayat, H. Ahmad, L. Weinert et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2011. – V. 24. – № 8. – P. 878–885.

82. Gonzalez, J.A. Choosing exercise or pharmacologic stress imaging, or exercise ECG testing alone: How to decide / J.A. Gonzalez, G.A. Beller // *J Nucl Cardiol.* – 2017. – V. 24. – № 2. – P. 555–557.

83. Gorcsan J.3rd. Echocardiographic assessment of myocardial strain / J.3rd. Gorcsan, H.J. Tanaka // *Am Coll Cardiol.* – 2011. – V. 58. – № 14. – P. 1401–1413.

84. Government Gazette [Electronic resource] / Government Gazette. – 2019. – Vol 1. – P. 62–63. – Режим доступа: [https://issuu.com/government.gazette/docs/government\\_gazette\\_-\\_vol\\_1\\_\\_2019/68?utm\\_medium=Email&utm\\_source=EACVI&utm\\_campaign=EACVI%2B-%2BBulletin%2B-%2B4th%2Bjune](https://issuu.com/government.gazette/docs/government_gazette_-_vol_1__2019/68?utm_medium=Email&utm_source=EACVI&utm_campaign=EACVI%2B-%2BBulletin%2B-%2B4th%2Bjune)
85. Grenne, B. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography / B. Grenne, C. Eek, B. Sjoli et al. // *Heart*. – 2010. – V. 96. – P. 1550–1556.
86. Gunji, K. Temporal analysis of regional strain rate during adenosine triphosphate stress before and after percutaneous coronary interventions / K. Gunji, A. Takagi, K. Arai et al. // *Heart Vessels*. – 2015. –v. 30. – № 3. – P. 309–317.
87. Gupta, K. Role of left ventricle deformation analysis in stress echocardiography for significant coronary artery disease detection: A diagnostic study meta-analysis / Gupta K., Kakar T.S., Gupta A. et al. // *Echocardiography*. – 2019. – V. 36. – 6. – P. 1084–1094.
88. Harada, M. Detection of coronary artery disease by adenosine triphosphate stress echocardiography: comparison with adenosine triphosphate stress thallium myocardial scintigraphy and coronary angiography / M. Harada, K. Okura, S. et al. // *J Cardiol*. – 1998. – V. 32. – № 3. – P. 163–171.
89. Hau, W.K. Fractional flow reserve and complex coronary pathologic conditions / W.K. Hau // *Eur Heart J*. – 2004. – V. 25. – № 9. – P. 723–727.
90. Hayat, D. Comparison of real-time three-dimensional speckle tracking to magnetic resonance imaging in patients with coronary heart disease / D. Hayat, M. Kloeckner, J. Nahum // *Am J Cardiol*. – 2012. – V. 109. – № 2. – P. 180–186.
91. He, Q. Evaluation of (99m)Tc-MIBI myocardial perfusion imaging with intravenous infusion of adenosine triphosphate in diagnosis of coronary artery disease / Q. He, Z. Yao, X. Yu et al. // *Chin Med J*. – 2002. – V. 115. – № 11. – P. 1603–1607.

92. Hendel, R.C. CMR First-Pass Perfusion for Suspected Inducible Myocardial Ischemia / R.C. Hendel, M.G. Friedrich, J. Schulz-Menger et al. // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2016 – V. 9. – № 11 – P. 1338–1348.

93. Hosokawa, K. Transmural perfusion gradient in adenosine triphosphate stress myocardial perfusion computed tomography / K. Hosokawa, A. Kurata, T. Kido et al. // *Circ J*. – 2011. – V. 5. – № 8. – P. 1905–1912.

94. Hwang, H.J. The value of assessing myocardial deformation at recovery after dobutamine stress echocardiography / H.J. Hwang, H.M. Lee, I.H. Yang et al. // *J Cardiovasc Ultrasound*. – 2014. – V. 22. – № 3. – P. 127–133.

95. Jenner, J. Contrast Enhancement and Image Quality Influence Two- and Three-dimensional Echocardiographic Determination of Left Ventricular Volumes: Comparison With Magnetic Resonance Imaging / J. Jenner, P. Sörensson, J. Pernow et al. // *Clin Med Insights Cardiol*. – 2019. – V.13:1179546819831980.

96. Jeremias, A. Effects of intravenous and intracoronary adenosine 5'-triphosphate as compared with adenosine on coronary flow and pressure dynamics / A. Jeremias, S.D. Filardo, R.J. Whitbourn et al. // *Circulation*. – 2000. – V. 101. – № 3. – P. 318–323.

97. Johri, A.M. Assessment of image quality in real time three-dimensional dobutamine stress echocardiography: an integrated 2D/3D approach / A.M. Johri, D.W. Chitty, L. Hua et al. // *Echocardiography*. – 2015. – V. 32. – № 3. – P. 496–507.

98. Kaku, K. Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using three-dimensional speckle-tracking echocardiography / K.Kaku, M. Takeuchi, W. Tsang et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2014 – V. 27. – № 1. – P. 55–64.

99. Kaneko, K. Computed tomography and scintigraphy vs. cardiac catheterization for coronary disease screening prior to noncardiac surgery / K. Kaneko, M. Ito, T. Takanashi et al. // *Intern Med*. – 2010. – V. 9. – № 16. – P. 1703–1710.

100. Kappetein, A. P. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease.



Insights from the SYNTAX run-in phase / A.P. Kappetein, K.D. Dawkins, F.W. Mohr, M. C. Morice et al. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2006. – V. 29. – № 4. – P. 486–491.

101. Karamitsos, T.D. Feasibility and safety of high-dose adenosine perfusion cardiovascular magnetic resonance / T.D. Karamitsos, N.A. Ntusi, J.M. Francis et al. // *J Cardiovasc Magn Reson.* – 2010. – V. 12. – P. 66.

102. Kato, M. Adenosine 50-triphosphate induced dilation of human coronary microvessels in vivo / M. Kato, N. Shiode, H. Teragawa et al. // *Intern Med.* – 1999. – V. 8. – № 4. – P. 324–329.

103. Kinoshita, S. The accuracy and side effects of pharmacologic stress thallium myocardial scintigraphy with adenosine triphosphate disodium (ATP) infusion in the diagnosis of coronary artery disease / S. Kinoshita, S. Suzuki, A. Shindou et al. // *Kaku Igaku.* – 1994. – V. 31. – № 8. – P. 935–941.

104. Kocabay, G. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults / G. Kocabay, D. Muraru, D. Peluso et al. // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* – 2014. – V. 67. – 8. – P. 651–58.

105. Konstam M.A. Ejection Fraction: Misunderstood and Overrated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure) / M.A. Konstam, F.M. Abboud // *Circulation.* – 2017. – V. 135. – № 8. – P. 717–719.

106. Kwan, J. Three-dimensional echocardiography: a new paradigm shift / Kwan J. // *J Echocardiogr.* – 2014. – V. 12. – № 1. – P. 1–11.

107. Lang R.M. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2005. – V. 18. – № 12. – P. 1440–1463.

108. Lang, R.M. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography / R.M. Lang, L.P. Badano, W. Tsang et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2012. – V. 25. – № 1. – P. 3–46.

109. Lang, R.M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi et al. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2015. – V. 16. – № 3. – P. 233–270.

110. Lehr R. Sixteen s-squared over d-squared: a relation for crude sample size estimates / R. Lehr. // *Statistics in medicine.* – 1992. - V. 11. - № 8. – P. 1099-1102.

111. Leone, A.M. Maximal Hyperemia in the Assessment of Fractional Flow Reserve. Intracoronary Adenosine Versus Intracoronary Sodium Nitroprusside Versus Intravenous Adenosine: The NASCI (Nitroprussiato Versus Adenosina nelle Stenosi Coronariche Intermedie) Study / A.M. Leone, I. Porto, A.R. De Caterina et al. // *JACC:Cardiovascular Interventions.* – 2012. – V. 5. – № 4. – P. 402–408.

112. Li, W.H. Diagnostic accuracy of adenosine triphosphate stress echocardiography derived coronary flow reserve for detecting significant coronary stenosis / W.H. Li, C.P. Li, Z.P. Li, M. Zhang et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2013. – V. 93. – № 6. – P. 432–435.

113. Liou, K. Detection of Obstructive Coronary Artery Disease Using Peak Systolic Global Longitudinal Strain Derived by Two-Dimensional Speckle-Tracking: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Liou, K. Negishi, S. Ho et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2016. – V. 29. – № 8. – P. 724–735.e4.

114. Løgstrup B.B. Myocardial oedema in acute myocarditis detected by echocardiographic 2D myocardial deformation analysis / B.B. Løgstrup, J.M. Nielsen, W.Y. Kim et al. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2016. – V. 17. – № 9. – P. 1018–1026.

115. Luis, S.A. Use of three-dimensional speckle-tracking echocardiography for quantitative assessment of global left ventricular function: a comparative study to

three-dimensional echocardiography / S.A. Luis, A. Yamada, B.K. Khandheria et al // J Am Soc Echocardiogr. – 2014. – V. 27. – # 3. – P. 285–291.

116. Makaryus, A. N. Preoperative nuclear stress testing in the very old patient population / A. N. Makaryus, J. N. Makaryus, J. A. Diamond // World J Cardiol. – 2020. – V.12. - # 5. - P. 210 – 219.

117. Mann, D.L. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Tenth edition. / D.L. Mann, D.P. Zipes, Libby P., R.O. Bonow – Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2015. – 2136 p.

118. Marwick, T.H. Adenosine echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease / T.H. Marwick // Eur Heart J. – 1997. – V. 18. – (Suppl D). – D31–36.

119. Mast, T.P. Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Assessed by Echocardiography Predicts Adverse Clinical Outcome / T.P. Mast, A.J. Teske, J.F. vd Heijden et al. // J Am Soc Echocardiogr. – 2015. – V. 28. – № 9. – P. 1103–13.e9.

120. Medline (PubMed, USA) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

121. Mirsky I. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart / I. Mirsky, W.W. Parmley // Circ Res. – 1973. – V. 33. – № 2. – P. 233–243.

122. Miyagawa, M. Thallium-201 myocardial tomography with intravenous infusion of adenosine triphosphate in diagnosis of coronary artery disease / M. Miyagawa, S. Kumano, M. Sekiya et al. // J Am Coll Cardiol. – 1995. – V. 26. – № 5. – P. 1196–1201.

123. Miyagawa, M. Quantification of Coronary Flow Reserve by 15O-Water PET with ATP Stress; from a Practical Application Perspective / M. Miyagawa, E. Miyauchi, H. Ishimura et al. // Ann Nucl Cardiol. – 2016. – V. 2. – № 1. – P. 58–60.

124. Miyazono, Y. Usefulness of adenosine triphosphate-atropine stress echocardiography for detecting coronary artery stenosis / Y. Miyazono, A. Kisanuki, K. Toyonaga et al. // Am J Cardiol. – 1998. – V. 82. – № 3 – P. 290–294.

125. Montalescot, G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach et al. // *European Heart Journal*. – 2013. – V. 4. – № 38. – P. 2949–3003.

126. Mordi, I.R. Efficacy of noninvasive cardiac imaging tests in diagnosis and management of stable coronary artery disease / I.R. Mordi, A.A. Badar, R.J. Irving et al. // *Vasc Health Risk Manag*. – 2017. – № 3. – P. 427–437.

127. Muraru, D. Left ventricular myocardial strain by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy subjects: reference values and analysis of their physiologic and technical determinants / D. Muraru, U. Cucchini, S. Mihăilă et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2014. – V. 27. – № 8. – P. 858–871.e1.

128. Muraru, D. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: benefits and limitations of integrating myocardial mechanics with three-dimensional imaging / D. Muraru, A. Niero, H. Rodriguez-Zanella et al. // *Cardiovasc Diagn Ther*. – 2018. – V. 8. – № 1. – P. 101–117.

129. Myers, J. Recommendations for Clinical Exercise Laboratories: A Scientific Statement From the American Heart Association / J. Myers, R. Arena, B. Franklyn et al. // *Circulation*. – 2009. – V. 119. – № 4. – P. 3144–3161.

130. Nakajima, T. Noninvasive determination of regional myocardial perfusion with first-pass magnetic resonance (MR) imaging / T. Nakajima, N. Oriuchi, Y. Tsushima et al. // *Acad Radiol*. – 2004. – V. 11. – № 7. – P. 802–808.

131. Neumann, F.J. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F.J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson et al. // *Eur Heart J*. – 2019. – V. 40. – № 2. – P. 87–165.

132. Otani, K. Adenosine triphosphate stress myocardial contrast echocardiography detects coronary artery stenosis with greater sensitivity than wall-motion abnormality measurements / K. Otani, T. Toshida, A. Iwata et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2004. – V. 17. – № 12. – P. 1275–1280.

133. Parker, K.M. Comparison of quantitative wall-motion analysis and strain for detection of coronary stenosis with three-dimensional dobutamine stress

echocardiography / K.M. Parker, A.P. Clark, N.C. Goodman et al. // *Echocardiography*. – 2015. – V. 32. – № 2. – P. 349–360.

134. Picano, E. Sustainability and Versatility of the ABCDE Protocol for Stress Echocardiography / E. Picano, A. Zagatina, K. Wierzbowska-Drabik et al. // *J Clin Med*. – 2020. – V. 9. - # 10. – 3184.

135. Pijls, N.H. Fractional flow reserve to guide coronary revascularization / N.H. Pijls. // *Circ J*. – 2013. – V. 77. – № 3. – P. 561–569.

136. Pellerin, D. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function / D. Pellerin, R. Sharma, P. Elliott et al. // *Heart*. – 2003. – V. 89(Suppl 3): iii9–iii17.

137. Qayyum, A.A. Comparison of rest and adenosine stress quantitative and semi-quantitative myocardial perfusion using magnetic resonance in patients with ischemic heart disease / A.A. Qayyum, F. Qayyum, H.B.W. Larsson et al. // *Clinical Imaging*. – 2017. – V. 41. – № 1. – P. 149–156.

138. ResearchGate [Electronic resource]. / © ResearchGate 2008. – Режим доступа: <https://www.researchgate.net/>

139. Roes S.D. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging / Roes S.D., Mollema S.A., Lamb H.J. et al. // *Am J Cardiol*. – 2009. – V. 104. – P. 312–317.

140. Roth, G.A. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality / G.A. Roth, M.H. Forouzanfar, A.E. Moran et al. // *N Engl J Med*. – 2015. – V. 372. – P. 1333–1341.

141. Rumbinaitė, E. Dobutamine-stress echocardiography speckle-tracking imaging in the assessment of hemodynamic significance of coronary artery stenosis in patients with moderate and high probability of coronary artery disease / E. Rumbinaitė, D. Žaliaduonytė-Pekšienė, M. Vieželis // *Medicina (Kaunas)*. – 2016. – V. 2. – № 6. – P. 331–339.

142. Saab, R. Vasodilator stress agents for myocardial perfusion imaging / R. Saab, F.G. Hage. // *J Nucl Cardiol.* – 2017. – V. 24. – № 2. – P. 434–438.

143. ScienceDirect [Electronic resource]. / Copyright © 2019 Elsevier. – Режим доступа: <https://www.elsevier.com/solutions/sciencedirect>.

144. Satriano, A. Clinical feasibility and validation of 3D principal strain analysis from cine MRI: comparison to 2D strain by MRI and 3D speckle tracking echocardiography / A. Satriano, B. Heydari, M. Narous et al. // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2017. – V. 33. – № 12. – P. 1979–1992.

145. Sechtem U. Coronary microvascular dysfunction in stable ischaemic heart disease (non-obstructive coronary artery disease and obstructive coronary artery disease) / U. Sechtem, D. Brown, S. Godo et al. // *Cardiovasc Res.* – 2020. - V. 116. - № 4. – P. 771-786.

146. Seiler, C. Simultaneous intracoronary velocity- and pressure-derived assessment of adenosine-induced collateral hemodynamics in patients with one- to two-vessel coronary artery disease / C. Seiler, M. Fleisch, M. Billinger, B. Meier // *J Am Coll Cardiol.* – 1999. – V. 34. – № 7. – P. 1985–1994.

147. Seo, Y. Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography / Y. Seo, T. Ishizu, A. Atsumi et al. // *Circ. J.* – 2014. – V. 78. – № 6. – P. 1290–1301.

148. Shea, M.J. Нарушения сердечно-сосудистой системы / Методы исследования сердечно-сосудистой системы и техника их проведения/стресс-тест [Электронный ресурс] / M. J. Shea. // Справочник MSD. – Режим доступа: <https://www.msdmanuals.com/ru-ru/профессиональный/нарушения-сердечно-сосудистой-системы/методы-исследования-сердечно-сосудистой-системы-и-техника-их-проведения/стресс-тест>

149. Shi, J. Left Ventricular Longitudinal and Circumferential Layer-Specific Myocardial Strains and Their Determinants in Healthy Subjects / J. Shi, C. Pan, D. Kong et al. // *Echocardiography.* – 2016. – V. 33. – № 4. – P. 510–518.

150. Shi, J. Early Assessment of Left Ventricular Function by Layer-Specific Strain and Its Relationship to Pulsatile Arterial Load in Patients with Coronary Slow

Flow / J. Shi, Y. Xing, J. Qian et al. // *Int Heart J.* – 2019. – V. 60. – № 3. – P. 586–592.

151. Shin, J. H. Adenosine Triphosphate Stress Echocardiography / J.H. Shin, S.J. Liang, N.H. Lee et al. // *J Korean Soc Echocardiogr.* – 1997. – V. 5. – № 1. – P. 5–12.

152. Shiode, N. Effect of adenosine triphosphate on human coronary circulation / N. Shiode, M. Kato, K. Nakayama et al. // *Intern Med.* – 1998. – V. 37. – № 10. – P. 818–825.

153. Shishido, T. Assessment of flow mismatch with pharmacologic stress test on myocardial contrast echocardiography in a model of critical stenosis: adenosine triphosphate and dipyridamole / T. Shishido, S. Beppu, H. Matsuda, K. Miyatake // *J Am Soc Echocardiogr.* – 1999. – V. 12. – № 4. – P. 257–265.

154. Sicari, R. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement–Executive Summary European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). / R. Sicari, P. Nihoyannopoulos, A. Evangelista et al. // *Eur Heart J.* – 2009. – V. 30. – № 3. – P. 278–289.

155. Sidhu, M.S. Optimal medical therapy vs. revascularization on long-term LV function / M.S. Sidhu, W.E. Boden // *Eur Heart J.* – 2013. – V. 34. – № 43. – P. 3339–3341.

156. Smiseth, O.A. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? / O.A. Smiseth, H. Torp, A. Opdahl et al. // *Eur Heart J.* 2016. – V. 37. – № 15. – P.1196–1207.

157. Sonoda, S. Safety and optimal dose of intracoronary adenosine 5'-triphosphate for the measurement of coronary flow reserve / S. Sonoda, M. Takeuchi, Y. Nakashima, A. Kuroiwa // *Am Heart J.* – 1998. – V. 35. – 4. – P. 621–627.

158. Soufi Taleb Bendiab, N. Factors associated with global longitudinal strain decline in hypertensive patients with normal left ventricular ejection fraction / N. Soufi Taleb Bendiab, A. Meziane-Tani, S. Ouabdesselam et al. // *Eur J Prev Cardiol.* – 2017. – V. 24. – # 14. – P. 1463–1472.

159. Stanton, T. Association of outcome with left ventricular parameters measured by two-dimensional and three-dimensional echocardiography in patients at high cardiovascular risk / T. Stanton, C. Jenkins, B.A. Haluska et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2014. – V. 27. – # 1. – P. 65–73.

160. Steeds, R.P. Stress echocardiography in coronary artery disease: a practical guideline from the British Society of Echocardiography / R.P. Steeds, R. Wheeler, S. Battacharyya et al. // *Echo Res Pract.* – 2019. – V. 6. – # 2. – G17–G33.

161. SYNTAX Score [Electronic resource]. / Copyright 2016 – Syntax Score Working Group. – Режим доступа: <http://www.syntaxscore.com/index.php/12-news/1-new-syntax-score-ii-calculator-available-now>

162. Takagi, T. Detection of significant stenotic lesions in the left anterior descending coronary artery using adenosine triphosphate stress strain imaging: comparison with coronary flow velocity reserve measurement using transthoracic Doppler echocardiography / T. Takagi, A. Takagi, T. Hozumi, J. Yoshikawa // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2006. – V. 19. – # 8. – P. 1001–1011.

163. Takeuchi, M. Assessment of myocardial perfusion by harmonic power doppler imaging at rest and during adenosine triphosphate stress: comparison with coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery / M. Takeuchi, H. Yoshitani, C. Miyazaki et al. // *Circ J.* – 2002. – V. 66. – # 2. – P. 167–172.

164. Taqueti, V. R. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review / V. R. Taqueti, M. F. Di Carli // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. V. 72. - # 21. – P. 2625–2641.

165. Ternacle, J. Changes in three-dimensional speckle-tracking-derived myocardial strain during percutaneous coronary intervention / J. Ternacle, R. Gallet, S. Champagne et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2013. – V. 26. – # 12. –P. 1444–1449.

166. Tsang, K.H. The safety and tolerability of adenosine as a pharmacological stressor in stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging in the Chinese population / K.H. Tsang, W.S.W. Chan, C.K. Shiu et al. // *Hong Kong Med J.* – 2015. – V. 21. – # 6. – P. 524–527.



167. Urquhart, J. How much compliance is enough? / J. Urquhart // *Pharm Res* 1996. – V. 13. – # 1. – P. 10–11.

168. Uusitalo, V. Two-Dimensional Speckle-Tracking during Dobutamine Stress Echocardiography in the Detection of Myocardial Ischemia in Patients with Suspected Coronary Artery Disease / V. Uusitalo, M. Luotolahti, M. Pietilä et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2016. – V. 29. – # 5. – P. 470–479.e3.

169. Van Spall, H.G. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review / H.G. Van Spall, A. Toren, A. Kiss, R.A. Fowler // *JAMA.* – 2007. – V. 297. – # 11. – P. 1233–1240.

170. Voigt, J.U. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia / J.U. Voigt, B. Exner, K. Schmiedehausen et al. // *Circulation.* – 2003. – V. 107. – № 16. – P. 2120–2126.

171. Voigt, J.U. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging / J.U. Voigt, G. Pedrizzetti, P. Lysyansky et al. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2015. – V. 16. – # 1. – P. 1–11.

172. von Ramm, O.T. Real time volumetric ultrasound imaging system / von O.T. Ramm, S.W. Smith // *J Digit Imaging.* – 1990. – V. 3. – № 4. – P. 261–266.

173. Watanabe, K. Comparison of adenosine triphosphate and dipyridamole in diagnosis by thallium-201 myocardial scintigraphy / K.Watanabe, M. Sekiya, S. Ikeda et al. // *J Nucl Med.* – 1997. – V. – 8. – № 4. – P. 577–581.

174. Werner, G.S. Direct assessment of coronary steal and associated changes of collateral hemodynamics in chronic total coronary occlusions / G.S. Werner, H.R. Figulla // *Circulation.* – 2002. – V. 106. – № 4. – P. 435–440.

175. Wilson, R.F. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation / R.F. Wilson, K. Wyche, B.V. Christensen et al. // *Circulation.* – 1990. – V. 82. – № 5. – P. 1595–606.

176. Windecker, S. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso et al. // Российский кардиологический журнал. 2015. – Т. 2. – № 118. – С. 5–81.

177. Wiley Online Library [Electronic resource] / Copyright © 1999–2019 John Wiley & Sons, Inc. – Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/>, ограниченный

178. Wu, V.C. Three-Dimensional Echocardiography: Current Status and Real-Life Applications / V.C. Wu, M. Takeuch // Acta Cardiol Sin. – 2017. – V/ 33. – № 2. – P. 107–118.

179. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [2013] // JAMA. – V. 310. – № 20. – P. 2191–2194.

180. Xu, T.Y. Three-dimensional speckle strain echocardiography is more accurate and efficient than 2D strain in the evaluation of left ventricular function / T.Y. Xu, J.P. Sun, A.P. Lee et al. // Int J Cardiol. – 2014. – V. 176. – № 2. – P. 360–366.

181. Xu, L., Huang X., Ma J. et al. Value of three-dimensional strain parameters for predicting left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction / L. Xu, X. Huang, J. Ma et al. // Int J Cardiovasc Imaging. – 2017. – V. 33. – № 5. – P. 663–673.

182. Yamani, H., Cai Q., Ahmad M. Three-dimensional echocardiography in evaluation of left ventricular indices / H. Yamani, Q. Cai, M. Ahmad // Echocardiography. – 2012. – V. 29. – № 1. – P. 66–75.

183. Yingchoncharoen, T. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis / T. Yingchoncharoen, S. Agarwal, Z.B. Popović, T.H. Marwick // J Am Soc Echocardiogr. – 2013. – V. 26. – № 2. – P. 185–191.

184. Yonezawa, Y. Adenosine triphosphate loading thallium-201 myocardial scintigraphy: optimal dose and diagnostic accuracy / Y. Yonezawa, J. Yoshikawa, M. Shakudo et al. // J Cardiol. – 1995. – V. 25. – № 1. – P. 9–13.

185. Youssef, G. Assessment of left ventricular regional wall motion abnormalities using regional time-volume curves obtained by real time three-

dimensional echocardiography / G. Youssef, Z. Saad, W. Ammar et al. // Egypt Heart J. – 2018. – V. 70. – № 3. – P. 189–194.

186. Yoshinaga, K. Reduction of coronary flow reserve in areas with and without ischemia on stress perfusion imaging in patients with coronary artery disease: A study using oxygen 15-labeled water PET / K. Yoshinaga, C. Katoh, K. Noriyasu et al. // J Nucl Cardiol. – 2003. – V. 10. – # 3. – P. 275–283.

187. Yuda, S. Inter-vendor variability of left ventricular volumes and strains determined by three-dimensional speckle tracking echocardiography / S. Yuda, Y. Sato, K. Abe et al. // Echocardiography. – 2014. – V. 31. – № 5. – P. 597–604.

188. Zimarino, M. The dynamics of the coronary collateral circulation / M. Zimarino, M. D'Andreamatteo, R. Waksman et al. // Nat Rev Cardiol. – 2014. – V. 11. – № 4. – P. 191–197.

189. Zoghbi, W.A. Diagnosis of ischemic heart disease with adenosine echocardiography / W.A. Zoghbi, J. Cheirif, N.S. Kleiman et al. // Am Coll Cardiol. – 1991. – V. 18. – № 5. – P. 1271–1279.

## Список пациентов

№ п/п	ФИО	№ медицинской карты	№ п/п	ФИО	№ медицинской карты
1	Б-ва А.А.	1/23	26	Ш-ко С.А.	2/11
2	Х-ов М.Б.	1/24	27	К-ин С.В.	2/12
3	Р-ко С.В.	1/25	28	Ч-ев В.В.	2/13
4	К-ко Т.А.	1/26	29	Ш-ом С.А.	2/14
5	Т-ко Р.В.	1/27	30	М-ко В.М.	2/15
6	Г-дь С.С.	1/28	31	Г-ов В.А.	2/16
7	С-ев А.В.	1/29	32	Ш-ро В.Д.	2/17
8	Ю-ов Ж.Ш.	1/30	33	П-ин А.М.	2/18
9	П-ев М.М.	1/31	34	О-ич А.П.	2/19
10	М-ов Л.А.	1/35	35	Б-ко А.Н.	2/20
11	К-ва Е.Л.	1/38	36	И-ов В.Г.	2/21
12	Ш-ов В.К.	1/39	37	П-ов Н.Н.	2/22
13	Т-ко М.Ю.	1/40	38	О-ин С.А.	2/23
14	К-нц Р.В.	1/41	39	К-ев Б.Д.	2/24
15	Е-ов С.Ю.	1/42	40	Б-ев А.А.	2/25
16	П-ян А.К.	2/1	41	Ш-ко В.В.	2/26
17	Т-ов А.Т.	2/2	42	К-ин С.В.	2/27
18	Э-рг А.И.	2/3	43	Ц-на Л.Б.	2/28
19	Ц-ва Л.Б.	2/4	44	Т-ов А.С.	2/29
20	Ф-ко И.И.	2/5	45	Г-ов В.К.	2/30
21	Ш-ко Н.В.	2/6	46	П-ов Н.Г.	2/31
22	Т-ко А.В.	2/7	47	К-ев Б.С.	2/32
23	М-ов Д.А.	2/8			
24	Л-ян А.С.	2/9			
25	Г-ов В.П.	2/10			

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



Проректор по послевузовскому  
образованию ФГБОУ ВО РостГМУ  
д.п.н., доцент З.И. Брижак

«28» X 2019 г.

### АКТ О ВНЕДРЕНИИ

в учебный процесс результатов диссертационной работы Арзуманяна Э.А. на тему «Оценка функциональной значимости стенотических поражений коронарных артерий с помощью трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом в реальном масштабе времени» по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Результаты диссертационной работы, выполненной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Арзуманяном Эмилом Альбертовичем на тему «Оценка функциональной значимости стенотических поражений коронарных артерий с помощью трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом в реальном масштабе времени» по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, внедрены в практику обучения клинических ординаторов и врачей – слушателей циклов повышения квалификации, проводимых на кафедре ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Разработанная совершенно новая методика оценки выявления ишемии миокарда при многососудистом поражении, а также запатентованный способ диагностики достижения стадии устойчивой гиперемии при проведении нагрузочной пробы с внутривенным инфузионным введением АТФ продемонстрировали целесообразность и необходимость внедрения полученных результатов в учебный процесс кафедры ультразвуковой диагностики по разделу «Эхокардиография»

Заведующий кафедрой ультразвуковой  
диагностики ФГБОУ ВО РостГМУ  
Минздрава России д.м.н., профессор

Неласов Н.Ю.

Ассистент кафедры ультразвуковой  
диагностики д.м.н.

Макаренко Е.С.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



«С УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по последипломному  
образованию ФГБОУ ВО РостГМУ  
д.п.н., доцент З.И. Брижак

\_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

### АКТ О ВНЕДРЕНИИ

в учебный процесс результатов диссертационной работы Арзуманяна Э.А. на тему «Оценка функциональной значимости стеноотических поражений коронарных артерий с помощью трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом в реальном масштабе времени» по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Результаты диссертационной работы, выполненной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Арзуманяном Эмилом Альбертовичем на тему «Оценка функциональной значимости стеноотических поражений коронарных артерий с помощью трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом в реальном масштабе времени» по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, внедрены в практику обучения клинических ординаторов и врачей – слушателей циклов повышения квалификации, проводимых на кафедре кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Разработанная совершенно новая методика оценки выявления ишемии миокарда при многососудистом поражении, а также запатентованный способ диагностики достижения стадии устойчивой гиперемии при проведении нагрузочной пробы с внутривенным инфузионным введением АТФ продемонстрировали целесообразность и необходимость внедрения полученных результатов в учебный процесс кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики по разделу «Эхокардиография»

Заведующая кафедрой кардиологии,  
ревматологии и функциональной  
диагностики ФГБОУ ВО РостГМУ  
Минздрава России д.м.н., профессор

Дроботя Н.В.

АДМИНИСТРАЦИЯ г. АЗОВА  
 муниципальное бюджетное учреждение  
 здравоохранения  
 «ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОРОДСКАЯ  
 БОЛЬНИЦА» г. АЗОВА  
 Почтовый адрес: ул. Измайлова, 58  
 г. Азов, 346782  
 тел/факс 4-17-87  
 e-mail: [azovcgb@yandex.ru](mailto:azovcgb@yandex.ru)  
 ЛПО 05175402, ОГРН 1026101791143  
 ИНН/КПП 6140011772/614001001

19.11.2019 № 01.1-3/5504  
 На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

### АКТ О ВНЕДРЕНИИ

результатов диссертационной работы Арзуманяна Э.А.  
 на тему «Оценка функциональной значимости стеноотических поражений  
 коронарных артерий с помощью трехмерной стресс-эхокардиографии  
 с аденозинтрифосфатом в реальном масштабе времени» по специальности  
 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Данным актом подтверждаем, что научная разработка «Оценка функцио-  
 нальной значимости стеноотических поражений коронарных артерий с  
 помощью трехмерной стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом в  
 реальном масштабе времени» по специальности 14.01.13 – лучевая диагно-  
 стика, лучевая терапия, выполненная на кафедре ультразвуковой диагно-  
 стики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России Арзуманяном Эмилем  
 Альбертовичем, используется в повседневной работе врачами отделения  
 рентгенохирургических методов диагностики и лечения МБУЗ «Центральная  
 городская больница» г. Азова Ростовской обл.

Медико-социальная значимость метода: разработанная методика по-  
 зволяет надежно выделять симптом-связанные коронарные артерии у  
 пациентов с ИБС и многососудистым характером поражения коронарного  
 русла. Полученные данные дают возможность решить вопрос о тактике  
 проведения хирургической реваскуляризации.

Заведующий сосудистым  
 центром

Заместитель главного врача  
 по лечебной работе



Орлов А.Е.

Дёмина А.В.