

## Оценка миокардиального кровотока и резерва — физиологические основы и клиническое значение перфузионной сцинтиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом

Мочула А. В., Мальцева А. Н., Шипулин В. В., Завадовский К. В.

В обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом важное значение имеют неинвазивные визуализирующие тесты, среди которых позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) обладает наиболее высокими показателями диагностической точности и прогностической значимости. Это обусловлено возможностью данного метода оценивать миокардиальный кровоток (МК) и резерв коронарного кровотока (РКК) — физиологические процессы, обеспечивающие потребность миокарда в кислороде, как в условиях покоя, так и при нагрузке, а также поддержания достаточного кровоснабжения миокарда при наличии сужений коронарных артерий. В то же время, высокая стоимость и низкая доступность ПЭТ исследований МК и РКК, не позволяют широко использовать данный подход в клинической практике. Применение современных гамма-камер, с детекторами на основе кадмий-цинк-теллурида, может выступить альтернативой ПЭТ при невозможности проведения последней. Целью обзора является представление сведений фундаментального характера о МК и РКК, а также о современных возможностях сцинтиграфического определения данных индексов и их клинической значимости.

**Ключевые слова:** динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография, миокардиальный кровоток, резерв коронарного кровотока, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных артерий.

**Отношения и деятельность:** работа была выполнена при поддержке гранта Президента РФ, МК-1347.2020.7.

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

Мочула А. В. — к.м.н., н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X, Мальцева А. Н. — клинический ординатор лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Шипулин В. В. — аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0001-9887-8214, Завадовский К. В. \* — д.м.н., зав. лабораторией радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): konstzav@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, МК — миокардиальный кровоток, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, РКК — резерв коронарного кровотока, ФРК — фракционный резерв кровотока, CZT — Cadmium-Zinc-Telluride, кадмий-цинк-теллурид.

**Рукопись получена** 05.12.2019

**Рецензия получена** 11.12.2019

**Принята к публикации** 11.02.2020



**Для цитирования:** Мочула А. В., Мальцева А. Н., Шипулин В. В., Завадовский К. В. Оценка миокардиального кровотока и резерва — физиологические основы и клиническое значение перфузионной сцинтиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3649.

doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3649

## Evaluation of myocardial blood flow and coronary flow reserve — the physiological foundation and clinical significance of myocardial perfusion scintigraphy in the examination of patients with chronic coronary syndrome

Mochula A. V., Maltseva A. N., Shipulin V. V., Zavadovsky K. V.

Non-invasive cardiovascular imaging plays an important role in examination of patients with chronic coronary syndrome. Positron emission tomography (PET) has the highest diagnostic accuracy and prognostic significance due to the ability to assess myocardial blood flow (MBF) and coronary flow reserve (CFR). These physiological processes provide myocardial oxygen demand, both at rest and stress, as well as maintaining sufficient myocardial circulation during coronary artery constriction. At the same time, the high cost and low availability of assessing MBF and CFR by PET do not allow widespread use of this approach in clinical practice. The use of modern gamma cameras with cadmium zinc telluride detectors can be an alternative to PET. The aim of the review is to present fundamental information about MBF and CFR, as well as about the possibilities of using scintigraphy for determination of these parameters and their clinical significance.

**Key words:** dynamic single photon emission computed tomography, myocardial blood flow, coronary flow reserve, coronary artery disease, coronary artery atherosclerosis.

**Relationships and Activities:** the work was supported by a grant from the President of the Russian Federation, MK-1347.2020.7.

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

Mochula A. V. ORCID: 0000-0003-0883-466X, Maltseva A. N. ORCID: 0000-0002-1311-0378, Shipulin V. V. ORCID: 0000-0001-9887-8214, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

**Received:** 05.12.2019 **Revision Received:** 11.12.2019 **Accepted:** 11.12.2019

**For citation:** Mochula A. V., Maltseva A. N., Shipulin V. V., Zavadovsky K. V. Evaluation of myocardial blood flow and coronary flow reserve — the physiological foundation and clinical significance of myocardial perfusion scintigraphy in the examination of patients with chronic coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3649. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3649

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2019г, ключевую роль в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом играют неинвазивные визуализирующие тесты [1]. Среди этих методов наиболее высокими показателями информативности обладает позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) [2, 3]. Это обусловлено тем, что ПЭТ позволяет анализировать не только относительное накопление радиотрейсера в сердце, но также количественно оценивать миокардиальной кровотока (МК) и резерв коронарного кровотока (РКК) [4]. Факторами, ограничивающими широкое использование данных показателей в клинической практике, являются высокая стоимость и относительно низкая доступность кардио-ПЭТ как в России, так и в странах Европы [5]. В связи с этим, оценка МК и РКК методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), которая имеет меньшую стоимость и большую доступность, обладает большими перспективами [6].

Целью обзора является представление сведений фундаментального характера о МК и РКК, а также о современных возможностях скинтиграфического определения данных индексов и их клинической значимости.

При подготовке обзора были использованы базы данных PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Elibrary; поиск проводился без ограничений по дате публикации по следующим ключевым словам: ischemic heart disease, coronary artery disease, myocardial blood flow, coronary flow reserve, scintigraphy, cadmium-zinc-telluride, IHD, CAD, MBF, CFR, CZT, ишемическая болезнь сердца, миокардиальный кровоток, резерв коронарного (миокардиального) кровотока.

#### **Анатомические и физиологические особенности коронарного русла**

Эпикардиальные коронарные артерии (КА), представляют собой проводящие сосуды, которые определяют только ~5% сосудистого сопротивления в состоянии покоя, артериолы, детерминируют 60%, коронарные капилляры ~25%, а вены и венулы остальные 10%. Согласно уравнению Гагена-Пуазейля, обеспечивающий МК градиент давления, обратно пропорционален диаметру сосуда в 4-ой степени. Это означает, что минимальное уменьшение внутреннего диаметра сосуда приводит к значимому снижению градиента давления. Принимая во внимание, что эпикардиальные КА имеют диаметр 3-4 мм [7], они представляют меньшее сопротивление кровотоку, чем артериолы, диаметр которых составляет 20-200 мкм.

#### **Ауторегуляция и метаболическая дилатация коронарных артерий**

Локальные механизмы, регулирующие тонус сосудов, могут быть разделены на три группы: метаболические, миогенные и эндотелий-зависимые.

Метаболические факторы реализуются между примыкающими друг к другу кардиомиоцитами, преимущественно в малых (<40 мкм) артериолах [8]. Механизмом регуляции тонуса артериол среднего диаметра (40-100 мкм) является миогенный [9]. Тонус крупных артериол (>100 мкм), как и коронарных артерий, регулируются, преимущественно, за счет эндотелиальной регуляции.

В экспериментальном исследовании Gould K и Lipscomb L было установлено, что МК оставался стабильным до сужения КА ~85% диаметра, что объясняется дилатацией микроциркуляторного звена посредством коронарной ауторегуляции [10]. Позднее эти выводы были подтверждены в ходе клинических исследований [11, 12]. Таким образом, эти данные показывают, что сохранение перфузии миокарда при стенозах средней степени тяжести обеспечивается за счет механизма коронарной ауторегуляции. В условиях покоя такие стенозы не приводят к ишемии миокарда и не вызывают стенокардии. Но в условиях повышенной потребности миокарда в кислороде стенозы эпикардиальных артерий становятся тем лимитирующим фактором, который препятствует адекватному кровотоку. Последующее несоответствие между потребностью и доставкой кислорода обуславливает миокардиальную ишемию и определяет тяжесть стенокардии.

#### **Миокардиальный кровоток в состоянии покоя и при нагрузке**

В фазу диастолы желудочков в КА поступает ~5% минутного объема крови, что в условиях функционального покоя составляет примерно 250 мл/мин для сердечной мышцы массой 300 г. При этом величина МК по различным данным варьирует от 0,3 мл/мин/г до 0,8 мл/мин/г [13].

При увеличении работы сердечной мышцы, происходит расширение артерий, преимущественно на микрососудистом уровне, что приводит к увеличению общего диаметра коронарного русла и МК увеличивается в 4-5 раз — до ~5-6 мл/мин/г [13].

На величину МК в условиях покоя оказывают влияния частота сердечных сокращений, артериальное давление, а также сократимость миокарда. Стресс-индуцированный МК, в числе прочего, определяется наличием фиброзных изменений, денервацией сердца, системным воспалением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, курением, гиперхолестеринемией, приемом кофеинсодержащих продуктов.

#### **Резерв коронарного кровотока**

Отношение величин МК по венечным артериям на фоне стресс-теста и в условиях покоя является показателем РКК [10], который отражает состояние как макро- так и микроциркуляторного русла сосудис-

той сети сердца. Это отличает данный показатель от фракционного резерва кровотока (ФРК), который определяется во время инвазивной коронарной ангиографии как отношение давлений дистальное и проксимальное стеноза на фоне гиперемии. Таким образом, с помощью ФРК возможно оценить только постстенотический градиент давления в крупных артериях.

#### **Определение миокардиального кровотока и коронарного резерва при помощи позитронной эмиссионной томографии**

На сегодняшний день ПЭТ считается “золотым” стандартом оценки МК и РКК в клинической практике [14]. В качестве радиотрейсеров используются низкомолекулярные препараты,  $^{13}\text{N}$ -аммоний,  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  и  $^{82}\text{Rb}$ , накопление которых в миокарде имеет сильную зависимость от объемной скорости МК (в наибольшей степени это утверждение справедливо для  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$ ) [15]. Во многом именно за счет определения МК и РКК, ПЭТ демонстрирует более высокие показатели диагностической точности в определении обструктивного поражения коронарных артерий [2, 16-19] как при сравнении с ангиографической оценкой степени стенозирования, так и результатами определения ФРК [2]. Кроме того, ПЭТ показала высокую чувствительность в определении нарушений миокардиальной перфузии при обследовании селективных групп пациентов, в частности, при многососудистом поражении коронарных артерий [20], сахарным диабетом [21, 22], гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии [23], эндотелиальной дисфункции [24], синдроме Х [25]. В ряде работ были продемонстрированы высокие значения прогностической точности ПЭТ в аспекте развития неблагоприятных сердечных событий [16, 21, 26-28].

В то же время широкое использование ПЭТ в клинической практике ограничено рядом факторов, таких как малая доступность кардиологических ПЭТ сканеров (это справедливо как для Российской Федерации, так и для стран Восточной и Западной Европы), необходимость наличия циклотрона (для производства  $^{13}\text{N}$ -аммония и  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$ ), высокая стоимость самих исследований, генераторов рубидия и инъекционных систем. По данным доклада Европейской комиссии по вопросам здравоохранения и потребителей доля ПЭТ составляет ~6-7% от всех радиоизотопных методов исследования.

В связи с вышеизложенным становится очевидным, что оценка МК и РКК с использованием ОФЭКТ является многообещающей, так как доступность исследований с использованием гамма-камер в разы превышает таковую для ПЭТ, а возможности сцинтиграфии в обследовании пациентов с ишемической болезнью сердца общепризнанными [6, 29].

#### **Определение показателей миокардиального кровотока и резерва с использованием ОФЭКТ**

В наиболее ранних работах МК определяли при помощи вводимых интракоронарно (или в полость левого желудочка) макроагрегатов альбумина человеческой сыворотки крови, меченных радионуклидом. Инвазивный характер указанной процедуры не позволил внедрить ее в клиническую практику, хотя данная методика продолжает использоваться в экспериментальных исследованиях [30], считаясь при этом “золотым стандартом”.

Дальнейшие работы, основанные на записи первого прохождения перфузионного радиофармпрепарата через миокард, показали хорошую корреляцию показателей МК с данными коронарной ангиографии, ФРК [31], интракоронарной доплерографией, ПЭТ с  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ -аммонием [32]. При этом было выявлено незначительное занижение показателей МК и РКК, определенных методом ОФЭКТ, по сравнению с ПЭТ, что связано экспоненциальным характером зависимости экстракции используемых радиофармпрепаратов от объемной скорости МК. В статье Taki J, et al. посвященной особенностям аккумуляции  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi в миокарде, было показано, что при увеличении скорости МК в 2,5-3 раза от исходного, накопление  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi выходит на плато и плохо коррелирует со значением регионального МК [33]. Несмотря на это, достаточно сильные корреляционные взаимосвязи между ОФЭКТ и другими модальностями, используемыми для оценки данных показателей (ФРК, ПЭТ с  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ -аммонием), позволяет сделать заключение о необходимости дальнейшего изучения этой проблемы и потенциальной применимости этого метода в клинической практике.

#### **Преимущества технологии CZT**

Клиническое использование гамма-камер с детекторами на основе кадмий-цинк-теллурида (Cadmium-Zinc-Telluride, CZT) началось с 2009г. Данная технология позволила существенно сократить время кардиологических исследований (до 3 мин) без потери качества томограмм, а также снизить дозу облучения (<1 мЗв) [6]. Кроме того, высокая чувствительность детекторов [34], фокусировка поля зрения гамма-камеры на области сердца, использование итеративных алгоритмов реконструкции данных и неподвижная конструкция гентри, позволили получать конечно-систолические и диастолические изображения миокарда высокого качества [35], а также проводить динамические исследования в топографическом режиме, и, таким образом, оценивать МК [36].

#### **Клинические работы по определению МК и РКК, проведенные с использованием CZT гамма-камер**

Одной из первых фундаментальных работ в данном направлении является исследование группы уче-

ных под руководством Ruddy T, et al. [30]. Исследователями, в эксперименте на крупных животных, было проведено сравнение показателей МК и РКК, определенных с помощью СЗТ перфузионной сцинтиграфии миокарда с тремя радиофармацевтическими препаратами:  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмин,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ. В качестве референсного способа оценки данных показателей использовали сцинтиграфию сердца с микросферами альбумина человеческой сыворотки. Авторами была выявлена тесная взаимосвязь между исследуемыми диагностическими методами. Так, наиболее высокие корреляции были получены при исследовании с  $^{201}\text{Tl}$  — 0,81, и несколько меньшие — с препаратами  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  — 0,56 (Тетрафосмин) и 0,38 (МИБИ). Однако по показателю РКК была выявлена сильная корреляция со всеми исследуемыми радиофармпрепаратами: 0,81; 0,82; 0,8, для  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тетрафосмина,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, соответственно [30].

Первой клинической работой, в данном направлении, является исследование научной группы под руководством Ben-Haim S, et al. [37]. Дизайн исследования был построен таким образом, чтобы обнаружить различия в значениях РКК (как отношения скоростей накопления радиофармпрепаратов в миокарде на нагрузке и в покое) в зависимости от выраженности обструктивного поражения коронарного русла и нарушений миокардиальной перфузии. Было показано, что РКК статистически ниже у лиц с наличием дефектов миокардиальной перфузии, по сравнению с теми, кто имел нормальную перфузию 1,61 (IQR, 1,33-2,03) vs 1,27 (IQR, 1,12-1,61),  $p=0,0002$ , соответственно. По данным регионального анализа, РКК был снижен в бассейне стенозированной (>50%) артерии (1,11 (IQR, 1,01-1,21) vs 1,30 (IQR, 1,12-1,67),  $p=0,002$ ). Также была выявлена разница в значениях РКК у пациентов с необструктивным поражением, одно- и многососудистым поражением КА.

Недавно была представлена схожая по дизайну работа [38], в которой на основании обследования 41 больного с ишемической болезнью сердца (ИБС) у пациентов с нарушенной миокардиальной перфузией было выявлено значимое снижение глобальных значений МК на нагрузке (1,14 (0,83-1,61) и 1,82 (1,43-2,12),  $p=0,016$ ) и РКК (2,01 (1,48-2,77) и 2,94 (2,38-3,64),  $p=0,002$ ). У пациентов высокого риска (с трехсосудистым поражением КА по данным инвазивной коронарографии) по сравнению с лицами низкого риска (необструктивное поражение КА) значения РКК были зависимо снижены (1,99 (1,22-2,84) и 2,89 (2,22-3,58),  $p=0,026$ ). Более низкие значения регионального РКК были выявлены в области кровоснабжения артерий, поражённых обструктивным процессом по сравнению с артериями без такового (1,81 (1,19-2,67) vs 2,75 (2,13-3,42),  $p<0,001$ ).

В работе Han S, et al. [39] у пациентов с наличием дефектов перфузии глобальный РКК был значимо

меньшим, чем при отсутствии дефектов перфузии ( $3,22\pm0,56$  и  $2,13\pm0,95$ ,  $p=0,001$ ), и продолжал снижаться пропорционально количеству поражённых атеросклеротическим процессом коронарных артерий. Также РКК был снижен у пациентов с перенесённым инфарктом миокарда ( $1,56\pm0,26$  и  $2,71\pm1,02$ ,  $p=0,034$ ). Регионарный РКК продемонстрировал средней силы корреляцию со значениями ФРК ( $r=0,52$ ,  $p<0,001$ ). Чувствительность и специфичность РКК (при значении <2) в идентификации гемодинамически значимого стенозирования (ФРК  $\leq 0,8$ ) составили 67% и 83%, соответственно.

В исследовании Miyagawa M, et al. [40], была показана довольно слабая обратная зависимость между индексом РКК и значением Syntax Score у 54 больных ИБС ( $r=-0,360$ ,  $p=0,006$ ). В то же время, у пациентов с трехсосудистым поражением КА, индекс РКК был значимо ниже по сравнению с таковыми с однососудистым поражением и без обструкции коронарных артерий, соответственно 1,49 (1,40-1,57) и 1,18 (1,01-1,35),  $p<0,0001$ . Установлено, что индекс РКК оказался более значимым предиктором трехсосудистого поражения КА по сравнению с визуальной оценкой дефектов перфузии и фракцией выброса левого желудочка. При значении данного индекса <1,3 чувствительность и специфичность идентификации трехсосудистого поражения КА составила 93,3% и 75,9%, соответственно. В работе Iguchi N, et al. [41] также было выявлено, что РКК отрицательно коррелировал ( $r=-0,345$ ,  $p=0,037$ ) с интегральным индексом тяжести коронарного атеросклероза (индексом Gensini). Кроме того, регионарный РКК был значимо ( $p=0,009$ ) снижен в бассейне коронарных артерий, имеющих сужение  $\geq 90\%$ . Эти результаты открывают перспективы к более точной оценке тяжести миокардиальной перфузии при трехсосудистом поражении, что бывает затруднительно при визуальном анализе результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда. В ряде исследований с использованием ПЭТ были получены аналогичные данные [4].

Авторы указанных работ подчёркивают, что как глобальные, так и регионарные показатели РКК точно отражают наличие обструкционного процесса в КА и прогрессивно снижаются пропорционально тяжести и распространенности коронарного атеросклероза.

Примечательна, с клинической точки зрения, работа Ma R, et al. [42], где было показано, что у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью (30% NYHA II, 40% NYHA III, фракция выброса левого желудочка  $37\pm5\%$ , 95% ишемическая природа хронической сердечной недостаточности) по сравнению с лицами без хронической сердечной недостаточности (100% NYHA I, фракция выброса левого желудочка  $64\pm5\%$ ) имеет место значимое снижение МК в состоянии покоя. Вероятно, это было обуслов-



лено большей частотой (63%) и размером постинфарктных изменений в группе с выраженной сердечной недостаточностью. Эти результаты могут указывать на то, что МК покоя обусловлен в большей степени морфологическими характеристиками миокарда, чем состоянием коронарных артерий.

В исследовании Vouallègue B, et al. [43] у 23 пациентов с трёхсосудистым поражением коронарных артерий было проведено сравнение результатов инвазивной коронарной ангиографии с определением ФРК и данными динамической ОФЭКТ. Согласно многофакторному регрессионному анализу, количество пораженных коронарных артерий оказалось единственным независимым предиктором значений глобального РКК ( $r=0,70$ ;  $p<0,001$ ). Авторы отметили, что показатель РКК точнее отражает наличие обструктивного поражения коронарных артерий, по сравнению с визуальной оценкой дефекта перфузии. Кроме этого, было установлено, что значения ФРК были предиктором регионарных значений РКК, что свидетельствует о тесной корреляции между рассматриваемыми инвазивной и неинвазивной методиками. Для оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий чувствительность, специфичность и диагностическая точность значения РКК  $\leq 2$  составили 89%, 82% и 85%, соответственно.

В работе Мочулы А. В. и др. [44] были представлены результаты выполнения динамической CZT ОФЭКТ 16 пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и 9 пациентов группы контроля. Среднее значение РКК при многососудистом поражении коронарных артерий оказалось значимо ниже, по сравнению с пациентами группы контроля: 1,39 (1,12; 1,69) и 1,86 (1,59; 2,2), соответственно. Значение РКК  $< 1,77$  позволяет идентифицировать многососудистое поражение с чувствительностью 81,8% и специфичностью 66,7%.

В работе Zavadovsky K, et al. [45] в неселективной группе пациентов с установленным диагнозом и подозрением на ИБС, регионарные значения МК на стрессе, относительный и абсолютный РКК имели сильную положительную корреляцию со значениями ФРК:  $\rho=0,63$ ;  $p<0,001$ ,  $\rho=0,66$ ;  $p<0,01$  и  $\rho=0,73$ ;  $p<0,01$ , соответственно. Чувствительность и специфичность динамической ОФЭКТ с оценкой количественных показателей перфузии миокарда ЛЖ в идентификации гемодинамической значимости стеноза коронарной артерии составили 69,2% и 93,3%; соответственно, при пороговом значении РКК  $\leq 1,48$ .

В работе Nkoulou R, et al. [46] на небольшой группе ( $n=28$ ) неселективных пациентов со стабильной ИБС и наличием факторов риска было показано, что величины МК в покое, определённые при помощи CZT ОФЭКТ и ПЭТ миокарда с  $^{13}\text{N}$ -аммонием статистически не различались, в то время как МК на фоне

фармакологической нагрузки (стресс-тест с аденозином) и значения РКК были достоверно ниже при скintiграфическом исследовании по сравнению с ПЭТ (1,11 (1,00-1,26) и 2,06 (1,48-2,56) мл/мин/г;  $p<0,001$ ) и (1,32 (1,13-1,52) и 2,36 (1,57-2,71)), соответственно. Значение РКК, оцененное с помощью динамической ОФЭКТ, равное 1,26 позволяет идентифицировать пациентов со сниженным ( $< 2$ ) по данным ПЭТ РКК, с чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью 70%, 78% и 75%, соответственно. Авторы подчёркивают, что определения РКК на CZT камерах может испытываться в клинической практике как альтернатива ПЭТ.

В недавней работе Giubbini R, et al. [47], на популяции 54 человек, также была показана высокая корреляция между значениями МК на стрессе и РКК, определенных методом ПЭТ с  $^{13}\text{N}$ -аммонием и CZT ОФЭКТ с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмином.

Сравнительный анализ результатов CZT ОФЭКТ с данными перфузионной магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с известной или подозреваемой ИБС был проведен в работе Fang Y, et al. [48]. Было показано, что стресс-индуцированный (проба с дипиридамолом) МК, оцененный при помощи CZT ОФЭКТ, достоверно различается в областях с наличием ишемии миокарда, по данным МР-перфузии, и в областях без ишемии  $0,85 \pm 0,20$  и  $2,01 \pm 0,34$  мл/мин/г, соответственно.

В 2018 году были опубликованы результаты исследования WATERDAY [49], посвященного сравнительной оценке показателей МК и РКК по данным CZT ОФЭКТ, ПЭТ с  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$ , и инвазивного ФРК. На сравнительно небольшой ( $n=30$ ) популяции стабильных пациентов с ИБС было показано, что 1) CZT ОФЭКТ обладает высокой воспроизводимостью в аспекте измерений МК и РКК; 2) показана сильная корреляция показателей МК и РКК между данными ОФЭКТ, ПЭТ и величиной ФРК. По данным CZT ОФЭКТ миокарда, показатели чувствительности, специфичности, точности, положительной и отрицательной предсказательной ценности РКК для определения гемодинамической значимости стенозов КА (золотой стандарт ФРК  $\leq 0,8$ ) составили 58,3, 84,6, 81,1, 36,8 и 93%, соответственно. Резерв коронарного кровотока по данным CZT ОФЭКТ с точностью 96,7% позволил идентифицировать сниженный РКК, определенный при ПЭТ с  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$ . Авторы указывают, что полученные результаты открывают перспективы использования технологии CZT ОФЭКТ для оценки как гемодинамической значимости стенозов эпикардиальных артерий, так и для идентификации микроваскулярной дисфункции у различных групп кардиологических пациентов. В 2019г эта же группа авторов продемонстрировала высокую внутриоператорскую воспроизводимость результатов вычислений МК и РКК [50].

Авторы всех приведенных исследований акцентируют внимание на необходимости дальнейшей клинической валидации данного метода.

### Заключение

С позиции физиологии коронарного кровообращения, МК и реализуемый за счет механизма ауторегуляции РКК являются фундаментальными процессами, обеспечивающими потребность миокарда в кислороде как условиях покоя, так и при нагрузке, а также для поддержания нормального метаболизма миокарда при наличии сужений коронарных артерий.

С практической точки зрения, МК и РКК представляют собой информативные маркеры диагностики и прогноза ИБС в неселективных и селективных группах пациентов. Данные показатели, получаемые посредством ПЭТ, достаточно давно нашли свое применение в клинической практике. В то же время, учитывая малую доступность кардиологических ПЭТ исследований, многообещающим в рассматриваемом аспекте выглядит использование гамма-камер, оснащённых высокочувствительными детекторами на основе кадмий-цинк-теллурида

и стандартных радиотрейсеров для оценки перфузии миокарда.

Приведенные в обзоре данные литературы свидетельствуют, что показатели МК и РКК могут быть получены при динамической перфузионной сцинтиграфии миокарда на СЗТ гамма-камерах. Указанные значения, как на глобальном, так и регионарном уровнях, хорошо коррелируют с результатами инвазивной коронарографии, ПЭТ оценки МК и инвазивного ФРК — общепринятыми стандартами диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий и идентификации ишемии миокарда.

Таким образом, более широкое использование в кардиологической практике показателей миокардиального кровотока и коронарного резерва, определенных методом динамической ОФЭКТ, будет способствовать точной стратификации риска и определению подходящей тактики лечения пациентов с хроническим коронарным синдромом.

**Отношения и деятельность:** работа была выполнена при поддержке гранта Президента РФ, МК-1347.2020.7.

### Литература/References

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: A meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J.* 2018;39(35):3322-30. doi:10.1093/eurheartj/ehy267.
3. Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: A meta-analysis. *Eur Heart J.* 2017;38(13):991-8. doi:10.1093/eurheartj/ehw095.
4. Schindler TH. Positron-Emitting Myocardial Blood Flow Tracers and Clinical Potential. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;57(6):588-606. doi:10.1016/j.pcad.2015.01.001.
5. Driessen RS, Rajmakers PG, Stuijzand WJ, et al. Myocardial perfusion imaging with PET. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(7):1021-31. doi:10.1007/s10554-017-1084-4.
6. Hyafil F, Gimelli A, Slart RHJA, et al. EANM procedural guidelines for myocardial perfusion scintigraphy using cardiac-centered gamma cameras. *Eur J Hybrid Imaging.* 2019;3(1):11. doi:10.1186/s41824-019-0058-2.
7. Dodge JT Jr, Brown BG, Bolson EL, et al. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation* 1992;86:232-46.
8. Kanatsuka H, Lamping KG, Eastham CL, et al. Heterogeneous changes in epimycardial microvascular size during graded coronary stenosis. Evidence of the microvascular site for autoregulation. *Circ Res.* 1990;66:389-96.
9. Cornelissen AJ, Dankelman J, VanBavel E, et al. Balance between myogenic, flow-dependent, and metabolic flow control in coronary arterial tree: a model study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282:H2224-H2237.
10. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol.* 1974;33:87-94.
11. Nijjer SS, de Waard GA, Sen S, et al. Coronary pressure and flow relationships in humans: phasic analysis of normal and pathological vessels and the implications for stenosis assessment: a report from the Iberian-Dutch-English (IDEAL) collaborators. *Eur Heart J.* 2016;37:2069-80.
12. Lee JM, Hwang D, Park J, et al. Exploring coronary circulatory response to stenosis and its association with invasive physiologic indexes using absolute myocardial blood flow and coronary pressure. *Circulation.* 2017;136(19):1798-808. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029911.
13. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev.* 2008;88(3):1009-86. doi:10.1152/physrev.00045.2006.
14. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease: Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol.* 2013;1639-53. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.076.
15. Naya M, Murthy VL, Taqueti VR, et al. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography. *J Nucl Med.* 2014;55(2):248-55. doi:10.2967/jnumed.113.121442.
16. Bom MJ, van Diemen PA, Driessen RS, et al. Prognostic value of [15O]H2O positron emission tomography-derived global and regional myocardial perfusion. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019. doi:10.1093/ehjci/jez258.
17. Vrublevsky AV, Boshchenko AA, Itskovitch IE, et al. Contemporary Methods of Noninvasive Imaging of Coronary Arteries in Diagnostics of Coronary Atherosclerosis. *Cardiology.* 2007;47(7):83-93. (In Russ.) Врублевский АВ, Бощенко АА, Ицкович ИЭ, и др. Современные методы неинвазивной визуализации коронарных артерий в диагностике коронарного атеросклероза. *Кардиология.* 2007;47(7):83-93.
18. Bockeria LA, Aslanidi IP, Shavman MG, et al. Diagnostic performance of quantitative 13N-ammonia positron emission tomography combined with computed tomography measures of myocardial blood flow and coronary flow reserve for the assessment of functional significance of coronary stenoses. *Creative Cardiology.* 2019;13(1):17-27. (In Russ.) Бокерия ЛА, Асланиди ИП, Шавман МГ, и др. Информативность количественных показателей миокардиального кровотока и коронарного резерва по данным позитронно-эмиссионной томографии с Наттронием, совмещенной с компьютерной томографией, в оценке функциональной значимости стенозов коронарных артерий. *Креативная кардиология.* 2019;13(1):17-27. doi:10.24022/1997-3187-2019-13-1-17-27.
19. Bockeria LA, Aslanidi IP, Shurupova IV, et al. Quantitative noninvasive assessment of myocardial blood flow and coronary flow reserve using dynamic 13N-ammonia stress-pet/ct for the detection of the functional significance of coronary stenosis. *Byulleten NTSSSKH im. A. N. Bakuleva RAMN "Serdechno-sosudistye zabolovaniya".* 2017;18(5):489-500. (In Russ.) Бокерия ЛА, Асланиди ИП, Шурупова ИВ, и др. Количественная неинвазивная оценка миокардиального кровотока и коронарного резерва методом динамической Стресс-ПЭТ/КТ с 13N-аммонием в диагностике функциональной значимости стенозов коронарных артерий. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.* 2017;18(5):489-500. doi:10.24022/1810-0694-2017-18-5-489-500.
20. Kajander SA, Joutsiniemi E, Saraste M, et al. Clinical value of absolute quantification of myocardial perfusion with 15O-water in coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(6):678-84. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.960732.
21. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation.* 2012;126(15):1858-68. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120402.
22. Assante R, Acampa W, Zampella E, et al. Coronary atherosclerotic burden vs. coronary vascular function in diabetic and nondiabetic patients with normal myocardial perfusion: a propensity score analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(7):1129-35. doi:10.1007/s00259-017-3671-y.

23. Gaudieri V, Acampa W, Rozza F, et al. Coronary vascular function in patients with resistant hypertension and normal myocardial perfusion: a propensity score analysis. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(8):949-58. doi:10.1093/ehjci/jez025.
24. Ryzhkova DV, Krasilnikova LA, Nifontov YeM, et al. Evaluation of coronary bed function by positron emission tomography using <sup>13</sup>N-ammonium during cold stimulation. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2010;3:15-20. (In Russ.) Рыжкова ДВ, Красильникова ЛА, Нифонтов Е.М., и др. Оценка функционального состояния коронарного русла методом позитронной эмиссионной томографии с <sup>13</sup>п-аммонием на фоне холодной пробы. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2010;3:15-20.
25. Ryzhkova DV, Kolesnichenko MG, Boldueva SA, et al. The assessment of coronary haemodynamics in patients with cardiac x syndrome using positron emission tomography. *The Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2012;27(2):50-6. (In Russ.) Рыжкова ДВ, Колесниченко МГ, Болдуева СА, и др. Изучение состояния коронарной гемодинамики методом позитронной эмиссионной томографии у пациентов с коронарным синдромом Х. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2012;27(2):50-6.
26. Gupta A, Taqueti VR, van de Hoef TP, et al. Integrated Noninvasive Physiological Assessment of Coronary Circulatory Function and Impact on Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;12;136(24):2325-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029992.
27. Farhad H, Dunet V, Bachelard K, et al. Added prognostic value of myocardial blood flow quantitation in rubidium-82 positron emission tomography imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:1203-10.
28. Ziadi MC. Myocardial flow reserve (MFR) with positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT): clinical impact in diagnosis and prognosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(2):206-18. doi:10.21037/cdt.2017.04.10.
29. Lishmanov YB, Zavadovsky KV, Efimova IYu, et al. Prospects of nuclear medicine for the diagnosis of cardiovascular diseases. *The Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2015;30(2):21-9. (In Russ.) Лишманов ЮБ, Завадовский КВ, Ефимова ИЮ, и др. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2015;30(2):21-9.
30. Wells RG, Timmins R, Klein R, et al. Dynamic SPECT measurement of absolute myocardial blood flow in a porcine model. *J Nucl Med*. 2014;55:1685-91. doi:10.2967/jnumed.114.139782.
31. Iida H, Eberl S, Kim K, et al. Absolute quantitation of myocardial blood flow with <sup>201</sup>Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:896-905.
32. Hsu B, Hu LH, Yang BH, et al. SPECT myocardial blood flow quantitation toward clinical use: a comparative study with (<sup>13</sup>N)-Ammonia PET myocardial blood flow quantitation. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017;44:117-28. doi:10.1007/s00259-016-3491-5.
33. Taki F, Fujino S, Nakajima K, et al. Tc-99m sestamibi retention characteristics during pharmacological hyperemia in human myocardium: Comparison with coronary flow reserve measured by Doppler flowwire. *J Nucl Med*. 2001;42:1457-63.
34. Imbert L, Poussier S, Franken PR, et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J. Nucl. Med*. 2012;53:1897-903. doi:10.2967/jnumed.112.107417.
35. Zavadovsky KV, Mishkina AI, Mochula AV, et al. The method for correction of motion artefacts to improve myocardial perfusion imaging. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2017;7(2):56-64. (In Russ.) Завадовский КВ, Мишкина АИ, Мочула АВ, и др. Методика устранения артефактов движения сердца при выполнении перфузионной сканиграфии миокарда. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2017;7(2):56-64.
36. Mochula AV, Zavadovsky KV, Lishmanov YB. Method for studying the myocardial blood flow reserve by load dynamic single-photon emission computed tomography. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2015;160(12):845-8. (In Russ.) Мочула АВ, Завадовский КВ, Лишманов ЮБ. Методика определения резерва миокардиального кровотока с использованием нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;160(12):845-8.
37. Ben-Haim S, Murthy VL, Breault C, et al. Quantification of Myocardial Perfusion Reserve Using Dynamic SPECT Imaging in Humans: A Feasibility Study. *J Nucl Med*. 2013;54:873-9. doi:10.2967/jnumed.112.109652.
38. De Souza AC do AH, Gonçalves BKD, Tedeschi AL, Lima RSL. Quantification of myocardial flow reserve using a gamma camera with solid-state cadmium-zinc-telluride detectors: Relation to angiographic coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2019. doi:10.1007/s12350-019-01775-z.
39. Han S, Kim Y-H, Ahn J-M, et al. Feasibility of dynamic stress <sup>201</sup>Tl/rest <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin single photon emission computed tomography for quantification of myocardial perfusion reserve in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:2173-80. doi:10.1007/s00259-018-4057-5.
40. Miyagawa M, Nishiyama Y, Uetani T, et al. Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score. *Int J Cardiol*. 2017;1;244:347-53. doi:10.1016/j.ijcard.2017.06.012.
41. Iguchi N, Utanohara Y, Suzuki Y, et al. Myocardial flow reserve derived by dynamic perfusion single-photon emission computed tomography reflects the severity of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(9):1493-501. doi:10.1007/s10554-018-1358-5.
42. Ma R, Wang L, Wu D, et al. Myocardial blood flow quantitation in patients with congestive heart failure: head-to-head comparison between rapid-rotating gantry spect and ctz spect. *J Nucl Cardiol*. 2019. doi:10.1007/s12350-019-01621-2.
43. Bouallégue FB, Roubille F, Lattuca B, et al. SPECT myocardial perfusion reserve in patients with multivessel coronary disease: correlation with angiographic findings and invasive fractional flow reserve measurements. *The journal of nuclear medicine*. 2015;56(11):1712-7. doi:10.2967/jnumed.114.143164.
44. Mochula AV, Zavadovsky KV, Andreev SL, et al. Dynamic single-photon emission computed tomography as a method of identification of multivessel coronary artery disease. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2016;97(5):289-95. (In Russ.) Мочула АВ, Завадовский КВ, Андреев СЛ, и др. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016;97(5):289-95. doi:10.20862/0042-4676-2016-97-5.
45. Zavadovsky KV, Mochula AV, Boshchenko AA, et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J Nucl Cardiol*. 2019. doi:10.1007/s12350-019-01678-z.
46. Nkoulou R, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, et al. Absolute Myocardial Blood Flow and Flow Reserve Assessed by Gated SPECT with Cadmium-Zinc-Telluride Detectors Using <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin: Head-to-Head Comparison with <sup>13</sup>N-Ammonia PET. *J Nucl Med*. 2016;57:1887-92. doi:10.2967/jnumed.115.165498.
47. Giubbini R, Bertoli M, Durmo R, et al. Comparison between <sup>13</sup>NH<sub>3</sub>-PET and <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin-CZT SPECT in the evaluation of absolute myocardial blood flow and flow reserve. *J Nucl Cardiol*. 2019. doi:10.1007/s12350-019-01939-x.
48. Fang Y-HD, Liu Y-C, Ho K-C, et al. Single-scan rest/stress imaging with Tc-Sestamibi and cadmium zinc telluride-based SPECT for hyperemic flow quantification: A feasibility study evaluated with cardiac magnetic resonance imaging. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0183402. doi:10.1371/journal.pone.0183402.
49. Agostini D, Roule V, Nganoa C, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic <sup>99m</sup>Tc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with <sup>15</sup>O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. *The WATERDAY study*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1079-90. doi:10.1007/s00259-018-3958-7.
50. Otaki Y, Manabe O, Miller RJH, et al. Quantification of myocardial blood flow by CZT-SPECT with motion correction and comparison with <sup>15</sup>O-water PET. *J Nucl Cardiol*. 2019. doi:10.1007/s12350-019-01854-1.