

ХАРАКТЕРИСТИКА МИОКАРДИАЛЬНОГО КРОВОТОКА И КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВА ПО ДАННЫМ ПЭТ/КТ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ СТЕНОЗОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Голухова Е.З., Шавман М.Г., Шурупова И.В., Екаева И.В., Трифонова Т.А., Шахова А.А., Метелкина М.В., Асланиди И.П.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России.
г. Москва, Россия

Цель исследования. Выявление и дальнейший анализ различий количественных величин миокардиального кровотока по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), в группах коронарных артерий (КА) с различной степенью стенозов у больных ИБС.

Материалы и методы. Обследовано 122 пациента (102 с ИБС, 20 – здоровые), которым выполнены инвазивная коронарография и стресс-ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием в динамическом режиме с определением величины регионарного коронарного резерва и миокардиального кровотока, проведено их сравнение в группах артерий: 1) со значительными стенозами (75-100%, n=99); 2) пограничными (50-74%, n=101); 3) интактных артерий группы ИБС (стеноз 0-40%, n=106); 4) здоровых пациентов (n=60).

Результаты. Коронарный резерв и миокардиальный кровоток нагрузки значимо ниже ($p < 0,001$) в группе артерий со стенозами $\geq 75\%$ по сравнению со всеми (2-й, 3-й и 4-й) группами артерий. По этим же показателям группы артерий с пограничными стенозами и интактными артериями больных с ИБС не различались ($p > 0,05$). В тоже время, резерв и кровоток нагрузки был значимо ниже в группе интактных артерий больных ИБС по сравнению с интактными артериями здоровых пациентов. Информативность показателя коронарного резерва в диагностике стенозов различных градаций превосходила информативность кровотока нагрузки. При этом чувствительность, специфичность и точность коронарного резерва избирательно для пограничных стенозов составила 45%, 80% и 67%; для выраженных стенозов (75-100%) - 85%, 80% и 82% соответственно.

Заключение. Количественные показатели кровотока по данным стресс-ПЭТ/КТ миокарда обладают высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике стенозов высоких градаций. Субоптимальная чувствительность и точность метода в диагностике пограничных стенозов предположительно связаны с низкой долей гемодинамически значимых изменений в данной группе. По сравнению с артериями здоровых пациентов более низкие величины миокардиального кровотока в интактных артериях больных ИБС могут быть обусловлены наличием микроваскулярной дисфункции.

Ключевые слова: миокардиальный кровоток, коронарный резерв, ПЭТ/КТ миокарда, количественная оценка кровотока.

Контактный автор: Шурупова И.В., email: iffdoc@mail.ru

Для цитирования: Голухова Е.З., Шавман М.Г., Шурупова И.В., Екаева И.В., Трифонова Т.А., Шахова А.А., Метелкина М.В., Асланиди И.П. Характеристика миокардиального кровотока и коронарного резерва по данным ПЭТ/КТ у пациентов с ИБС с различной степенью стенозов коронарных артерий. REJR 2021; 11(3):67-83. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-67-83.

Статья получена: 21.04.21

Статья принята: 30.08.21

HARACTERISTICS OF MYOCARDIAL BLOOD FLOW AND CORONARY FLOW RESERVE BY PET/CT IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE WITH DIFFERENT DEGREES OF CORONARY ARTERY STENOSIS

Golukhova E.Z., Shavman M.G., Shurupova I.V., Ekaeva I.V., Trifonova T.A.,
Shakhova A.A., Metelkina M.V., Aslanidis I.P.

A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. Moscow, Russia

Purpose. The purpose of this study was to determine and analyze the differences in the quantitative values of myocardial blood flow according to positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) in groups of coronary arteries with different degrees of stenosis in patients with coronary artery disease (CAD).

Materials and Methods. 122 patients (102 with CAD, 20 – healthy) were examined. All patients underwent invasive coronary angiography and dynamic ¹³N-ammonia stress-PET/CT with the determination of the regional coronary flow reserve and myocardial blood flow. They were compared in the groups of arteries: 1) with severe coronary stenoses (75-100%, n = 99); 2) mild and moderate stenoses (50-74%, n = 101); 3) intact arteries in CAD group (stenoses 0-40%, n = 106); 4) healthy patients (n = 60).

Results. Coronary flow reserve and stress myocardial blood flow are significantly lower ($p < 0.001$) in the group of arteries with stenoses $\geq 75\%$ compared to all groups (2nd, 3rd and 4th). According to the same indicators, the groups of arteries with mild, moderate stenoses and intact arteries of patients with CAD did not differ ($p > 0.05$). At the same time, the reserve and stress myocardial blood flow were significantly lower in the group of intact arteries of CAD patients compared to the intact arteries of healthy patients. The diagnostic value of coronary flow reserve in the detection of various gradations stenoses exceeded the diagnostic value of the stress myocardial blood flow. At the same time, the sensitivity, specificity and accuracy of the coronary flow reserve selectively for mild and moderate stenoses was 45%, 80% and 67%; for severe stenoses (75-100%) - 85%, 80% and 82%, respectively.

Conclusion. Regional quantitative indicators of myocardial blood flow and coronary flow reserve by stress-PET/CT are highly sensitive and specific for the detection of severe coronary stenoses. The suboptimal sensitivity and accuracy of the method in the detection of mild and moderate stenoses are presumably associated with a low proportion of hemodynamically significant changes in this group. In comparison with the arteries of healthy patients, lower values of myocardial blood flow and coronary flow reserve in the intact arteries of patients with CAD may be due to the presence of microvascular dysfunction.

Keywords: myocardial blood flow, coronary flow reserve, cardiac PET/CT, quantitative assessment of myocardial blood flow.

Corresponding author: Shurupova I.V., email: iffdoc@mail.ru

For citation: Golukhova E.Z., Shavman M.G., Shurupova I.V., Ekaeva I.V., Trifonova T.A., Shakhova A.A., Metelkina M.V., Aslanidis I.P. Characteristics of myocardial blood flow and coronary flow reserve by PET/CT in patients with coronary artery disease with different degrees of coronary artery stenosis. REJR 2021; 11(3):67-83. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-67-83.

Received: 21.04.21

Accepted: 30.08.21

В современной отечественной клинической практике стандартная оценка перфузии миокарда достаточно часто включает в себя однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) и, существенно реже, ПЭТ миокарда. Несмотря на то, что ОФЭКТ-визуализация является эффективным неинвазивным методом для выявления ИБС, она ограничена такими техническими проблемами, как артефакты аттенуации (ослабления излучения), особенно у женщин и у пациентов с ожирением, низким пространственным разрешением и низкой чувствительностью выявления каждого измененного бассейна при многосудистой ИБС [1].

ПЭТ в настоящее время является достаточно надежным методом неинвазивной оценки перфузии и её использование в визуализации сердца быстро растет. ПЭТ миокарда позволяет получать изображения с более высоким пространственным разрешением, что обеспечивает высокую диагностическую точность, превышающую возможности ОФЭКТ. Кроме того, ПЭТ позволяет выявлять ИБС с помощью неинвазивной количественной оценки кровотока [2, 3].

Не менее важной проблемой является выбор терапевтической тактики у больных, обследованных с помощью инвазивной коронароангиографии (КАГ). Рекомендации АНА/АСС предполагают, что визуально неоднозначный стеноз, выявленный при КАГ, нуждается в дальнейшей функциональной оценке с использованием фракционного резерва кровотока (ФРК) или инвазивно измеренного резерва коронарного кровотока (отношение кровотока гиперемии к кровотоку в покое) [4]. Результаты неинвазивных перфузионных тестов могут быть также использованы для диагностики функциональной значимости коронарных эпикардальных стенозов. Динамический сбор данных при ПЭТ предполагает оценку кинетики миокардиальных индикаторов с помощью соответствующих кинетических моделей с последующим расчетом коронарного резерва (КР). Экспериментальные исследования показали, что ПЭТ миокарда позволяет точно количественно оценить миокардиальный кровоток (МК) в условиях покоя и стресса. Все это указывает на высокий диагностический потенциал метода для прогностической оценки пациентов с известной или подозреваемой ИБС [5, 6].

Учитывая перечисленные выше возможности стресс-ПЭТ миокарда, актуальной становится задача более детального изучения значимости используемых количественных

параметров кровотока. Это позволит в дальнейшем выработать рекомендаций по алгоритму использования количественной и полуколичественной оценки для диагностики нарушений перфузии миокарда при ИБС.

Материал и методы

В анализ включены результаты обследования 122 человек, из них 102 – с подтвержденной ИБС и 20 – практически здоровые пациенты (группа контроля). Всем пациентам были выполнены стресс-ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием в динамическом режиме и инвазивная КАГ.

Критериями исключения являлись наличие у пациентов обширных трансмуральных рубцовых изменений миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ и/или перфузионной ПЭТ/КТ, клапанная патология сердца, шунтирования КА, АВ-блокада 2 или 3 степени, тяжелая сердечная недостаточность (NYHA IV), ФВ <40%, выраженная ГЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки или задней стенки ЛЖ более 20 мм по ЭхоКГ).

Клиническая характеристика обследованных пациентов с ИБС (n=20) представлена в таблице 1. По данным селективной КАГ стеноз считали значимым, если он суживал просвет КА на 50% и более. Оценивали главные КА (передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ), огибающая ветвь (ОВ) и правая КА (ПКА)) и проксимальные отделы ветвей первого порядка.

Для контрольной группы здоровых пациентов (n=20) были характерны отсутствие патологии КА (стенозы не превышали 30%) и клинико-инструментальных признаков патологии сердечно-сосудистой системы. Клиническая характеристика здоровых пациентов представлена в таблице 1.

При селективной КАГ в группе больных ИБС выявлены стенозы КА от 50% до 100%, на основании которых пациенты разделены на две группы: в первую группу вошли 39 человек с максимальным стенозом одной или нескольких КА 50%-74%, во вторую – 63 человека с максимальным стенозом 75%-100%. У пациентов стенозы одной КА отмечены у 33 случаях, двух КА – в 40 и во всех трех КА – в 29 случаях (рис. 1).

Проведен анализ поражения отдельно взятой КА: изучены 366 коронарных бассейнов, из них 60 в группе здоровых пациентов (интактные артерии) и 306 – в группе больных ИБС. При этом было выявлено 200/306 артерий с наличием значимых ($\geq 50\%$) стенозов и 106/306 артерий – интактные артерии больных ИБС, т.е. без стенозов или стенозы $\leq 40\%$ (рис. 2). В группе значимо стенозированных артерий (n=200) 99 артерий имели

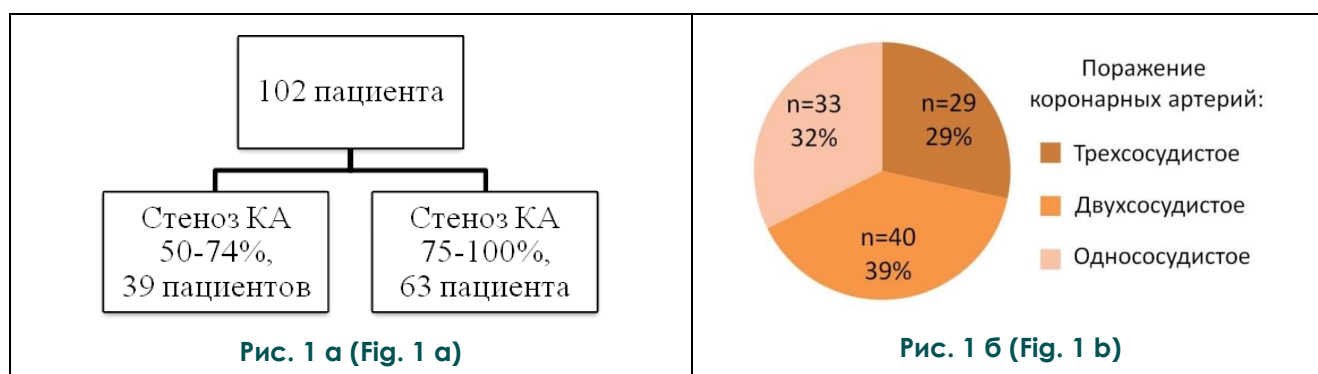


Рис. 1. Схемы.

Распределение пациентов в группе ИБС в зависимости от: а) степени стенозов коронарных артерий (КА); б) количества стенозированных коронарных артерий.

Fig. 1. Scheme.

The distribution of patients in CAD group depending on: a) the degree of coronary artery stenosis; b) the number of stenotic coronary arteries.

Таблица №1. Клиническая характеристика пациентов с ИБС и контрольной группы здоровых пациентов.

	Пациенты с ИБС (n=102), абс. (%)	Контрольная группа (отсутствие стенозов по данным селективной КГ) (n=20), абс. (%)	Достоверность различий (p)
Возраст, лет (mean ± SD)	63,6 ± 9,8	57,0 ± 9,3	< 0,01
Число пациентов:			
мужского пола	68 (67%)	11 (55%)	> 0,05
женского пола	34 (33%)	9 (45%)	
ИМТ, кг/м ² (mean ± SD)	28,9 ± 4,2	29,4 ± 4,6	> 0,05
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	38 (37%)	7 (35%)	> 0,05
Боли (типичные)	66 (65%)	0 (0%)	< 0,001
Одышка	14 (14%)	1 (5%)	> 0,05
ОИМ не трансмуральный	15 (15%)	0 (0%)	> 0,05
Артериальная гипертензия	94 (92%)	3 (15%)	< 0,001
Сахарный диабет	30 (29%)	0 (0%)	< 0,01
Нарушение ритма сердца	28 (27%)	3 (15%)	> 0,05
Стентирование коронарных артерий	46 (45%)	0 (0%)	< 0,001
Гипертрофия ЛЖ:			
умеренная (14-17 мм)	23 (22%)	0 (0%)	< 0,05
значительная (18-20 мм)	3 (3%)	0 (0%)	> 0,05
Фракция выброса ЛЖ (mean ± SD)	60,6 ± 5,9	62,5 ± 4,1	> 0,05
ХСН I-II ФК	47 (46%)	0 (0%)	< 0,001

Таблица №2. Характеристика количественных показателей пациентов с ИБС в зависимости от выраженности коронарного стеноза, а также здоровых лиц.

	КА пациентов с ИБС (n=306)					КА здоровых пациентов	Достоверность различий (p)
	КА со стенозом 50-100% (n=200)		Достоверность различий (p)	Интактные КА (стеноз 0-40%)	Достоверность различий (p)		
	Стеноз КА 75-100%	Стеноз КА 50-74%					
Количество КА	99	101		106	–	60	–
Регионарный МК в покое (мл/мин/г)	0,81 [0,68;0,94] ①	0,84 [0,71; 0,99] ②	> 0,05	0,81 [0,70; 0,99] ③	① > 0,05 ② > 0,05	0,74 [0,64; 0,90]	① > 0,05 ② > 0,05 ③ > 0,05
Регионарный МК на нагрузке (мл/мин/г)	1,39 [1,11; 1,92] ①	2,26 [1,79; 2,72] ②	< 0,001	2,27 [1,85; 2,71] ③	① < 0,001 ② > 0,05	2,66 [2,26; 3,07]	① < 0,001 ② < 0,001 ③ < 0,001
Регионарный КР	1,79 [1,36; 2,26] ①	2,68 [2,08; 3,22] ②	< 0,001	2,89 [2,20; 3,39] ③	① < 0,001 ② > 0,05	3,45 [3,01; 4,12]	① < 0,001 ② < 0,001 ③ < 0,001
Количество артерий с регионарным МК на нагрузке ≤2,09	83 (83%)	42 (42%)	–	42 (40%)	–	8 (13%)	–
Количество артерий с регионарным КР ≤2,50	85 (85%)	43 (43%)	–	43 (41%)	–	0 (0%)	–

Примечание. КА – коронарная артерия; КР – коронарный резерв; МК – миокардиальный кровоток; p – достоверность различий.

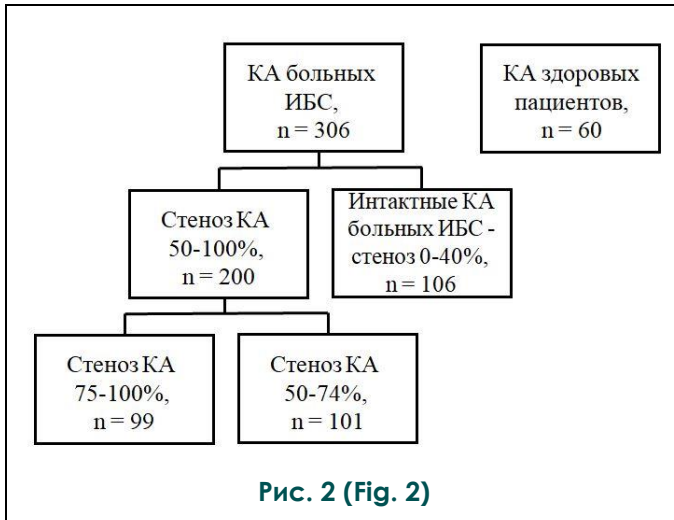


Рис. 2. Схема.

Распределение коронарных артерий (КА) в зависимости от наличия стенозов.

Fig. 2. Scheme.

The distribution of coronary arteries depending on the presence of stenosis.

стеноз 75%-100% ($\geq 75\%$) и 101 артерия – 50%-74% ($< 75\%$).

В каждой группе артерий были рассмотрены КР, МК в покое и на нагрузке (вазодилатации). Значения всех показателей были регионарные, т.е. характеризовали бассейны артерий.

Исследование ПЭТ/КТ с радиофарм-препаратом ^{13}N -аммоний выполняли на сканере Biograph-64 («Siemens»), в два этапа: на фоне фармакологической нагрузки с аденозинтрифосфатом натрия и в покое. Сканирование проводили в динамическом режиме с помощью программы List Mode. ПЭТ/КТ выполняли натощак, после отмены β -блокаторов и нитратов пролонгированного действия за 48 часов, исключения пищи и напитков, содержащих кофеин, за 24 часа. ^{13}N -аммоний вводили внутривенно болюсно активностью по 700-800 МБк. Подробное описание методики проведения ПЭТ/КТ представлено ранее [4].

Динамический протокол сканирования позволяет получить количественную величину МК при нагрузке (гиперемический крово-

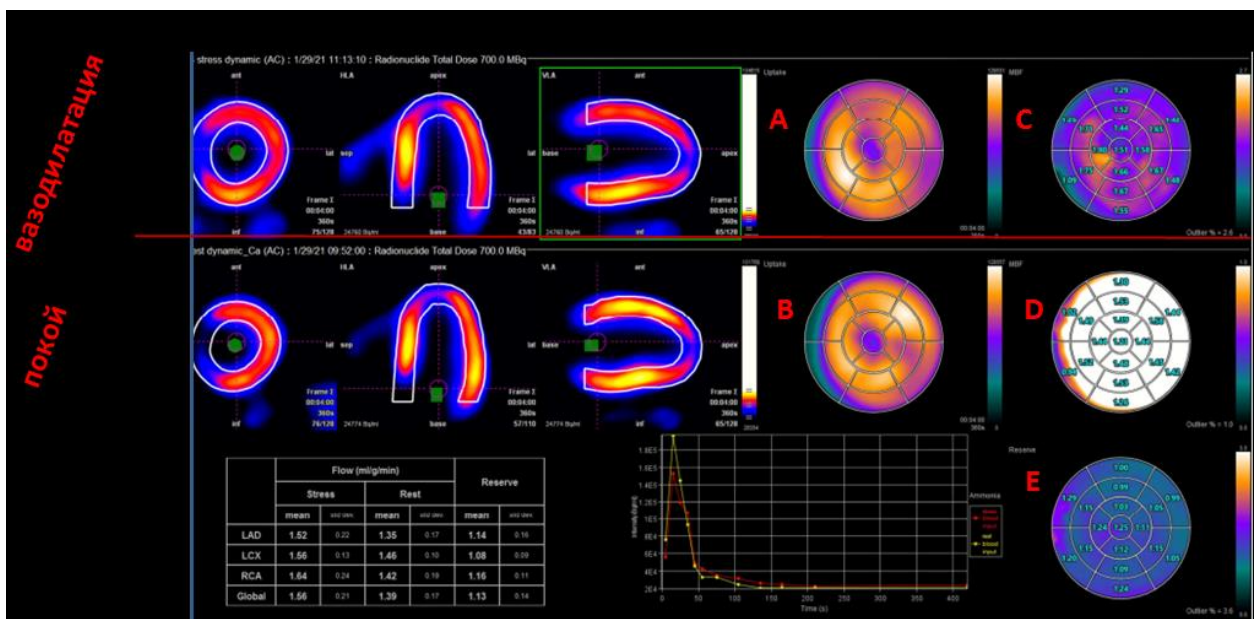


Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. Результаты ПЭТ/КТ сканирования миокарда с ^{13}N -аммонием в динамическом режиме.

Полуколичественные данные: умеренное снижение накопления ^{13}N -аммония в области передней стенки (A) с нормализацией накопления в покое (B); количественная оценка: диффузное снижение миокардиального кровотока (МК) на вазодилатации (C), диффузно высокий МК в покое (D), диффузное снижение коронарного резерва (E).

Fig. 3. Results of dynamic ^{13}N -ammonia PET/CT of the myocardium.

Semi-quantitative data: moderate decrease of ^{13}N -ammonia uptake in the anterior wall of the left ventricle (A) with normalization of uptake at rest (B); quantitative assessment: diffuse decrease of myocardial blood flow at vasodilation (C), diffusely high myocardial blood flow at rest (D), diffuse decrease of coronary flow reserve (E).

ток) и в покое в абсолютных единицах (мл/мин на 1 грамм ткани миокарда). Далее рассчитывается коронарный резерв, который представляет собой безразмерную величину и является отношением МК при нагрузке к МК в покое. В данном исследовании использовали регионарные величины МК при нагрузке и КР, т.е. средние величины для каждого из трех коронарных бассейнов, рассчитанные с помощью программ «Carimas 2.9» и «Syngo MBF». Характеристика различных ПЭТ-показателей кровотока в виде полярных диаграмм также представлена ранее [6]. Рисунок 3 содержит результаты, полученные в результате обработки данных программой «Syngo MBF».

В данном примере приведены результаты исследования пациентки Ч., 40 лет, с наличием стеноза 65% в передней межжелудочковой ветви левой КА на уровне средней трети, других значимых стенозов не выявлено. При количественном анализе кровотока выявлено диффузное снижение МК на максимальной вазодилатации до 1,56 мл/мин/г и КР до 1,14 при норме 2,0 мл/мин/г и 2,5,

соответственно.

Статистическую обработку данных выполняли в программе SPSS 13.0.

Все результаты были проверены на нормальность распределения признака с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Закон распределения полученных данных отличался от нормального, поэтому достоверность межгрупповых различий для двух независимых выборок оценивали при помощи непараметрического критерия – U-критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля); различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. За «золотой стандарт» приняты данные селективной КАГ.

Результаты.

В данном исследовании подробно рассмотрена характеристика количественных показателей кровотока и резерва при динамической ПЭТ/КТ с ¹³N-аммонием у пациентов с ИБС с градацией по степени коронарного стеноза. Также приведен анализ аналогичных характеристик кровотока в

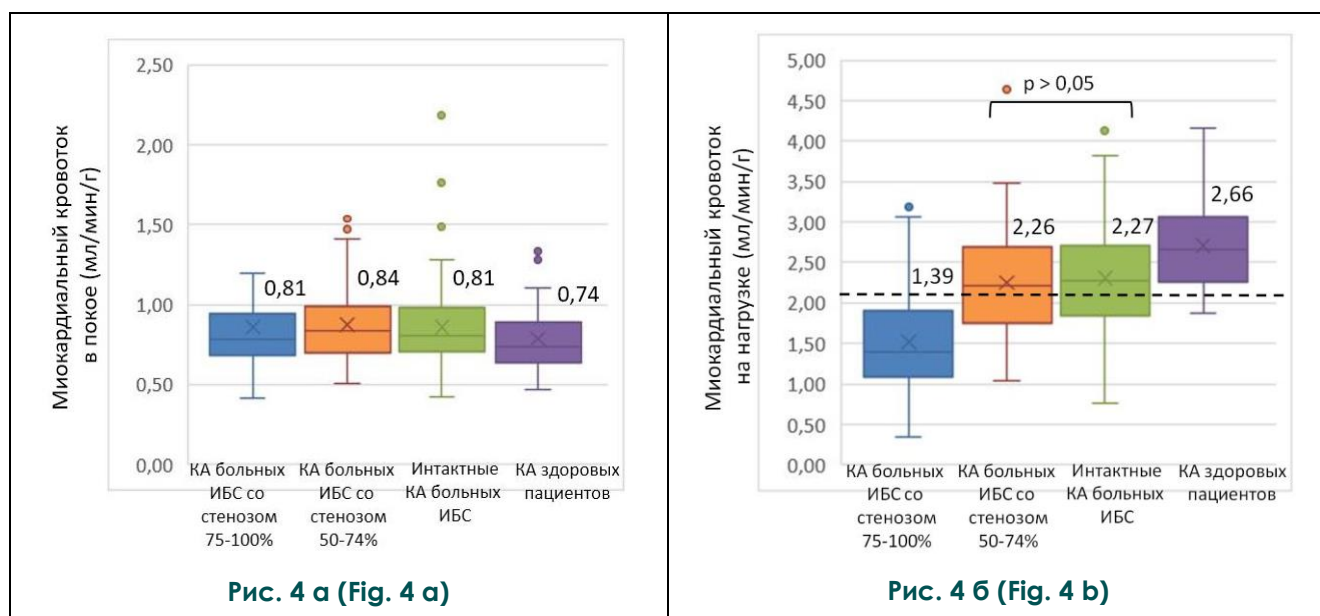


Рис. 4. Диаграммы.

Характеристика кровотока в группах артерий пациентов с коронарной патологией и группы здоровых пациентов: А – миокардиальный кровоток в покое; статистически значимых различий не выявлено между всеми группами ($p > 0,05$); Б – миокардиальный кровоток на нагрузке; статистически значимые различия выявлены между всеми группами ($p < 0,001$), за исключением указанных на рисунке. КА – коронарные артерии.

Fig. 4. Diagrams.

Characteristics of blood flow in arteries groups of patients with coronary pathology and in healthy patients group: A - myocardial blood flow at rest; no statistically significant differences were found between all groups ($p > 0.05$); B – stress myocardial blood flow; statistically significant differences were found between all groups ($p < 0.001$), except for those indicated in the figure.

группе пациентов без коронарного атеросклероза – практически здоровых пациентов.

Проведено сравнение величин МК и КР в группах артерий: 1) со значительными стенозами 75-100%; 2) пограничными стенозами 50-74%; 3) интактных артерий ИБС со стенозами 0-40%; 4) здоровых пациентов. Были получены следующие результаты.

Между всеми группами артерий МК в покое значимо не различался ($p > 0,05$), (таблица 2, рис. 4 А).

В то время как МК на нагрузке был достоверно ниже ($p < 0,001$) в группе артерий со стенозами $\geq 75\%$ (1,39 [1,11; 1,92] мл/мин/г) по сравнению с другими группами артерий: со стенозами менее $<75\%$ (2,26 [1,79; 2,72] мл/мин/г), с интактными артериями больных ИБС (2,27 [1,85; 2,71] мл/мин/г) и здоровых пациентов (2,66 [2,26; 3,07] мл/мин/г).

Более того, МК на нагрузке в группе с пограничными стенозами был значимо ниже ($p < 0,001$) по сравнению с группой здоровых пациентов; однако с интактными артериями больных ИБС значимых различий не выявлено ($p > 0,05$), (таблица 2, рисунок 4 Б).

Похожие данные были получены при анализе КР. Так КР был значимо ниже ($p < 0,001$) в группе пациентов со значительными стенозами $\geq 75\%$ (1,79 [1,36; 2,26]) по сравнению со всеми группами артерий: с пограничными стенозами $<75\%$ (2,68 [2,08; 3,22]), интактными артериями больных ИБС (2,89 [2,20; 3,39]) и группой здоровых пациентов (3,37 [2,97; 3,99]).

Также КР в группе с пограничными стенозами был значимо ниже ($p < 0,001$) по сравнению с группой нормы. Но значимо не различался с интактными артериями больных ИБС ($p > 0,05$), (таблица 2, рис. 5).

Снижение МК на нагрузке ниже пороговой величины ($\leq 2,09$) в первой группе (со значительными стенозами) было зафиксировано в 83 коронарных артериях (83%), во второй (с пограничными стенозами) – в 42 артериях (42%); в третьей (интактные артерии больных ИБС) – в 42 артериях (40%).

Снижение КР ниже пороговой величины ($\leq 2,50$) в первой группе было отмечено в 85 артериях (85%), во второй – в 43 артериях (43%), в третьей 43 (41%) (таблица 2, рис. 6).

Далее изучена информативность коли-

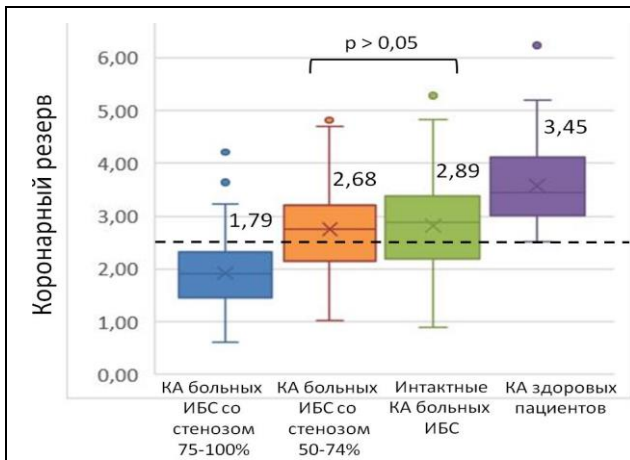


Рис. 5 (Fig. 5)

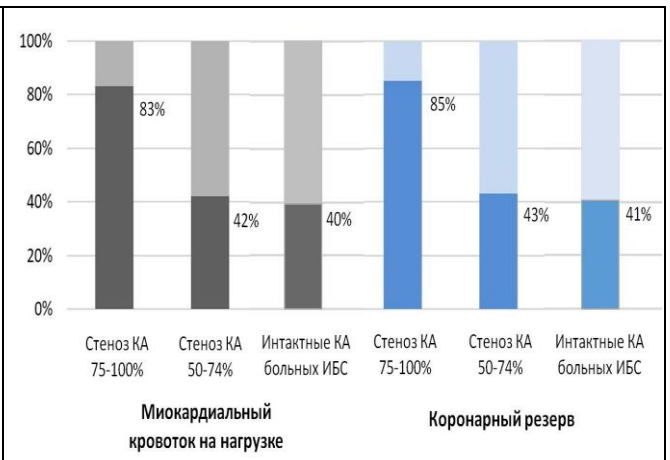


Рис. 6 (Fig. 6)

Рис. 5. Диаграмма.

Коронарный резерв в группах артерий пациентов с коронарной патологией и группы здоровых пациентов. Статистически значимые различия выявлены между всеми группами ($p < 0,001$), за исключением указанных на рисунке. КА – коронарные артерии.

Fig. 5. Diagrams.

Coronary flow reserve in arteries groups of patients with coronary pathology and a group of healthy patients. Statistically significant differences were found between all groups ($p < 0,001$), except for those indicated in the figure.

Рис. 6. Диаграмма.

Процентное соотношение артерий со сниженным миокардиальным кровотоком на нагрузке и коронарным резервом в группах артерий больных ИБС. КА – коронарные артерии.

Fig. 6. Diagram.

Percentage ratio of arteries with decreased myocardial blood flow at stress and coronary reserve in arteries groups of patients with coronary artery disease.

Таблица №3. Сопоставление результатов количественной оценки кровотока миокарда по данным ПЭТ/КТ с данными инвазивной коронарографии в диагностике стеноза коронарной артерии 50-100%.

Метод анализа перфузии миокарда	Инвазивная коронарография		Метод анализа перфузии миокарда
	Стеноз 50-100%		
(n=200)	Нет изменений		(n=200)
(n=166)			(n=166)
Миокардиальный кровоток на нагрузке			Миокардиальный кровоток на нагрузке
Снижение			Снижение
(положительный результат), n	129	48	(положительный результат), n
Нет снижения			Нет снижения
(отрицательный результат), n	71	118	(отрицательный результат), n
Коронарный резерв			Коронарный резерв
Снижение			Снижение
(положительный результат), n	129	33	(положительный результат), n
Нет снижения			Нет снижения
(отрицательный результат), n	71	133	(отрицательный результат), n
Метод анализа перфузии миокарда	Инвазивная коронарография		Метод анализа перфузии миокарда

ческой оценки кровотока по данным ПЭТ/КТ в диагностике значимых стенозов отдельно взятых коронарных артерий.

При количественном анализе были использованы пороговые значения МК на нагрузке и КР, полученные при ROC-анализе [6]. За положительный результат принято снижение регионарных величин в отдельно взятом коронарном бассейне: МК нагрузки до $\leq 2,09$ мл/мин/г, регионарного КР до $\leq 2,50$.

Изучены группы больных ИБС:

- первая группа: все артерии 102 пациентов с наличием как выраженных, так и пограничных стенозов КА (50-100%);

- вторая группа: артерии с наличием только пограничных стенозов;

- третья группа: артерии с наличием только выраженных стенозов.

В анализ также вошла группа артерий здоровых пациентов, n=60.

Группа артерий 102 пациентов с наличием стенозов пограничных и выраженных (50-100%), а также артерий пациентов контрольной группы. В данную группу вошли

366 коронарных бассейна, из них 306 в группе больных ИБС и 60 – в группе здоровых пациентов (интактные артерии). Было выявлено 200 стенозированных артерий (стенозы 50-100%) и 166 артерий без стенозов (из них 106 – в группе больных ИБС и 60 – в группе здоровых пациентов).

В диагностике отдельно взятых стенозов КА с сужением просвета на 50-100% результаты были следующие. Для МК на нагрузке количество ИП случаев было 129/200 (65%), ИО – 118/166 (71%), ЛП – 48/166 (29%) и ЛО – 71/200 (35%). Для КР: ИП – 129/200 (65%), ИО – 133/166 (80%), ЛП – 33/166 (20%) и ЛО – 71/200 (35%) (таблица 3).

Из чего следует, что применение количественной методики позволяет диагностировать поражение отдельной КА с сужением просвета на 50-100% с информативностью: при использовании МК нагрузки с чувствительностью 65%, специфичностью 71%, ППЦ 73%, ОПЦ 62% и точностью 67%; при использовании КР с несколько более высокими диагностическими показателями – 65%, 80%,

Диагностическая значимость количественных показателей кровотока по данным ПЭТ/КТ в диагностике стенозов отдельных коронарных артерий



Рис. 7 (Fig. 7)

Рис. 7. Диаграммы.

Диагностическая значимость количественных показателей кровотока по данным ПЭТ/КТ в диагностике стенозов отдельных коронарных артерий.

Fig. 7. Diagrams.

Diagnostic value of quantitative parameters of blood flow by PET/CT in the detection of coronary arteries stenosis.

80%, 65% и 72% соответственно (рис. 7).

Ложноотрицательные результаты при анализе КР были отмечены в 71 артерии (35%). При этом в 56/71 определялись пограничные стенозы 50-74%, которые, как известно, могут являться гемодинамически не значимыми. Остальные 15 артерий имели стенозы 75-100%, при этом в 2 артериях величина КР была незначительно выше нормы (2,60-2,64), что при наличии более выраженных стенозов в других артериях с значимо низким КР, возможно, связано с компенсаторным увеличением резерва. Тринадцать артерий остались без более понятных причин отсутствия снижения КР, но, вероятнее всего, данную ситуацию можно объяснить хорошо развитым коллатеральным кровоснабжением.

При анализе ложноположительных результатов (n = 33, 20%) было выявлено, что снижение КР в 25 артериях определялось у пациентов с диффузным снижением КР (19 пациентов). В остальных 8 артериях снижение КР, возможно, обусловлено смещением коронарных бассейнов при несовпадении индивидуальной анатомии КА со стандарт-

ной полярной диаграммой, а также «обкрадыванием» при наличии более значимого стеноза в соседнем бассейне.

Далее проведен более детальный анализ стенозированных артерий: изучены по отдельности КА с пограничными и выраженными стенозами.

В группу артерий с пограничными стенозами (50-74%) вошли 267 коронарных бассейнов, из них 207 в группе больных ИБС и 60 – в группе здоровых пациентов. КА с пограничными стенозами выявлено 101, артерий без стенозов – 166 (из них 106 – в группе больных ИБС и 60 – в группе здоровых пациентов).

Таким образом, при использовании МК на нагрузке количество ИП случаев было 45/101 (45%), ИО – 118/166 (71%), ЛП – 48/166 (29%) и ЛО – 56/101 (55%). При использовании КР: ИП – 45/101 (45%), ИО – 133/166 (80%), ЛП – 33/166 (20%) и ЛО – 56/101 (55%) (таблица 4).

Информативность ПЭТ/КТ в диагностике стенозов 50-74% составила: для МК нагрузки – чувствительность 45%, специфичность 71%, ППЦ 48%, ОПЦ 68% и точ-

Таблица №4. Сопоставление результатов количественной оценки кровотока миокарда по данным ПЭТ/КТ с данными инвазивной коронарографии в диагностике пограничного стеноза коронарной артерии (50-74%).

Метод анализа перфузии миокарда	Инвазивная коронарография	
	Стеноз 50-74% (n=101)	Нет изменений (n=166)
Миокардиальный кровоток на нагрузке		
Снижение (положительный результат), n	45	48
Нет снижения (отрицательный результат), n	56	118
Коронарный резерв		
Снижение (положительный результат), n	45	33
Нет снижения (отрицательный результат), n	56	133

ность 61%; для КР – 45%, 80%, 58%, 70% и 67% соответственно.

Учитывая общеизвестный факт, что пограничные стенозы КА не всегда являются гемодинамически значимыми, была изучена третья группа артерий: с наличием только выраженных стенозов с сужением просвета КА до 75-100%, а также артерий пациентов контрольной группы. Данную группу составили 209 коронарных бассейнов, из них 149 в группе больных ИБС и 60 – в группе здоровых пациентов. Артерий с наличием выраженных стенозов (75-100%) выявлено 99, артерий без стенозов – 110 (из них 50 – в группе больных ИБС и 60 – в группе здоровых пациентов).

Получены следующие результаты. При использовании показателя МК на нагрузке ИП случаев было 84/99 (85%), ИО – 78/110 (71%), ЛП – 32/110 (29%) и ЛО – 15/99 (15%); при использовании КР ИП результаты составили – 84/99 (85%), ИО – 88/110 (80%), ЛП – 22/110 (20%), ЛО – 15/99 (15%) (таблица 5).

Таким образом, применение количественного анализа кровотока позволяет выявить выраженное стенозирование отдельной КА на 75-100% с диагностической информативностью: для МК нагрузки с чувствительностью 85%, специфичностью 71%, ППЦ 72%, ОПЦ 84% и точностью 78%; для КР с несколько более высокими аналогичными показателями – 85%, 80%, 79%, 85% и 82% соответственно (рисунок 5).

Обсуждение.

Взаимосвязь между тяжестью стенотического поражения эпикардиальных КА и количественными показателями коронарного

кровотока по данным ПЭТ миокарда была продемонстрирована в 1990-х годах сначала с применением 15O-воды, затем воспроизведена с использованием 13N-аммония и в дальнейшем – с использованием 82Rb-хлорида [7, 8].

Одно из первых исследований проведено Uren с коллегами в году 1994 году на сравнительно небольшой группе пациентов с ИБС (35 пациентов с односудистым поражением и 21 здоровый пациент) [9]. Результаты показали, что МК в покое у пациентов с ИБС и здоровых людей достоверно не различается, а также не изменяется при увеличении степени стеноза КА. В тоже время МК нагрузки и КР обратно пропорциональны тяжести обструктивного поражения артерии.

В нашем исследовании артерии пациентов с ИБС (общее количество – 306 артерий) разделены на три подгруппы в зависимости от величины стеноза (75-100%, 50-74%, интактные артерии – 0-40%) и сопоставлены по различным показателям коронарного кровотока (таблица 2). В анализ вошли также 60 интактных артерий здоровых пациентов.

Согласно нашим результатам, отмечается отсутствие различий между группами по показателям МК в покое, что совпадает с мнением большинства авторов [10].

Тем не менее, в ряде работ отмечается более низкий МК покоя в бассейнах с гемодинамически значимыми стенозами по данным инвазивного ФРК: (0.7±0.2 против 0.9±0.2 мл · г⁻¹ · мин⁻¹, p<0.01) [11]. Следует также отметить, что величина МК в покое у больных ИБС и с другими видами патологии

Таблица №5. Сопоставление результатов количественной оценки кровотока миокарда по данным ПЭТ/КТ с данными инвазивной коронарографии в диагностике выраженного стеноза коронарной артерии (75-100%).

Метод анализа перфузии миокарда	Инвазивная коронарография	
	Стеноз 75-100% (n=99)	Нет изменений (n=110)
Миокардиальный кровоток на нагрузке		
Снижение (положительный результат), n	84	32
Нет снижения (отрицательный результат), n	15	78
Коронарный резерв		
Снижение (положительный результат), n	84	22
Нет снижения (отрицательный результат), n	15	88

может быть повышена в 1,2-1,5 раза по сравнению со здоровыми лицами и требует коррекции на двойное произведение. В целом, несмотря на наличие некоторых отклонений в результатах, большинство авторов сходятся во мнении, что величина МК покоя не может быть критерием диагностики ИБС [10, 12].

При нарастании степени стеноза КА более определенные различия между группами отмечены нами в отношении величины МК нагрузки и КР. Так, у больных ИБС коронарный МК нагрузки при стенозе КА 75-100% был значимо ниже (1,39 [1,11; 1,92] мл/мин/г), а в контрольной группе (здоровые пациенты) значимо выше (2,66 [2,26; 3,07] мл/мин/г) по сравнению со всеми другими группами (p<0,001) (таблица 2, рисунок 2Б). При этом в группе со стенозами 75-100% снижение КР также более существенно и отмечено в 85% случаев, в пределах нормы – только в 15% случаев. Наши результаты согласуются с данными других авторов, согласно которым наличие стенозов высоких градаций (75%-90%) приводит к значимому снижению МК нагрузки и КР [13]. Так Yoshinaga с соавт. изучили зависимость КР как от наличия или отсутствия стеноза коронарной артерии (>70%), так и от наличия или отсутствия ишемии (без градации по выраженности, SDS >1). При этом на снижение КР преимущественное влияние оказывала величина стеноза, а наличие или отсутствие ишемии по данным полуколичественной оценки на величину КР значимо не влияли. Так при сопоставлении групп без ишемии КР был достоверно ниже при стенозе КА >70%

(1,94 ± 0,71) по сравнению с отсутствием стеноза (2,87 ± 0,71), (p <0,05). В группах со стенозом КА >70% и наличием или отсутствием ишемии значимых различий не определялось (1,28 ± 0,44 и 1,94 ± 0,71, соответственно, p = NS) [14].

Наиболее неоднозначной и, соответственно, наиболее интересной в плане оценки гемодинамической значимости, является группа артерий с пограничными стенозами. За последнее десятилетие тактика лечения ИБС радикально изменилась. Такие исследования, как FAME и COURAGE, привели к признанию того, что оптимальная медикаментозная терапия адекватна или даже более благоприятна для многих пациентов с ИБС. Тем самым был инициирован переход от восприятия чрескожного вмешательства, как метода лечения, основанного только на «анатомической» оценке тяжести ИБС, к более дифференцированному использованию ЧКВ – под руководством «функциональной» оценки коронарных стенозов [15, 16]. В связи с этим актуальным становится вопрос об использовании с этими же целями неинвазивных методик. Возможно ли определить тактику лечения на основании результатов неинвазивных стресс-тестов, снизив тем самым материальные затраты и риски инвазивных вмешательств для пациентов?

Возможности количественной оценки кровотока и резерва кровотока в этом направлении являются достаточно перспективными. По данными литературы в группе промежуточных стенозов уже на этапе полуколичественной балльной оценки разброс частоты встречаемости стресс-индуцированной

ишемии может быть достаточно существенным, вероятнее, отражая факт различной функциональной значимости стенозов в границах 50-75%. Согласно результатам анализа статических изображений перфузионных ОФЭКТ или ПЭТ – отсутствие ишемии фиксируется в 33% случаев при стенозах 60-70% по данным А. Sato и др. и в 56% при стенозах 50-74% по данным Асланиди И.П. [4, 17].

Данные количественной оценки кровотока, включая величину МК нагрузки и КР, при стенозах КА различной выраженности в литературе представлены достаточной широко и с использованием различных градаций стенозов. Так, Beanlands с соавт. анализировали группы КА с различной степенью сужения: 50-69%, 70-94% и 95-100%. При этом значимо более низкий КР ($p < 0,001$) получен только в группе стенозов 95-100% ($1,3 \pm 0,32$), в группах с менее выраженными стенозами (50-69% и 70-94%) существенных различий не выявлено ($2,09 \pm 0,47$ и $2,02 \pm 0,51$, соответственно, $p=NS$) в силу большого разброса величин при наличии как «значимых», так и «незначимых» стенозов [10].

Из результатов нашего исследования следует, что в группе артерий с пограничными стенозами процент случаев, не оказывающих гемодинамического влияния (согласно количественной оценки), достаточно велик: так снижение КР выявлено только в 43% случаев, а в 57% – резерв оставался в пределах нормы (рис. 4). Аналогичная тенденция прослеживалась при анализе МК нагрузки. Как следствие - в группе пограничных стенозов гемодинамические показатели КА были выше по сравнению с группой максимальных стенозов и составили для МК нагрузки $2,26 [1,79; 2,72]$ мл/мин/г против $1,39 [1,11; 1,92]$ мл/мин/г ($p < 0,001$), для КР $2,68 [2,08; 3,22]$ и $1,79 [1,36; 2,26]$, ($p < 0,001$), соответственно (рис.2 и 3).

Обращает внимание тот факт, что согласно результатам отдельных исследований, средние величины гемодинамических показателей в группах пограничных стенозов и в группах интактных артерий у больных ИБС оказываются сопоставимы. В исследовании Carli M. D. et al. при стресс-ПЭТ с ^{13}N -аммонием, резерв миокардиального кровотока у больных ИБС составил $2,4 \pm 0,4$ для стенозов $< 50\%$ против $2,4 \pm 0,4$ для стенозов 50-70%, при отсутствии статистической значимости [11].

В ряде работ напротив, группы без стенозов (0% и $< 50\%$) и стенозами 50-69% значимо различались, причем в бассейне последних значения КР были в основном ниже пограничных значений: $1,66 [1,45-2,07]$ про-

тив $2,33 [1,73-2,91]$ и $2,12 [1,75-2,68]$, $p < 0,001$), соответственно [10].

В нашем исследовании показатели гемодинамики в аналогичных группах КА статистически не различались и медианы находились в диапазоне нормальных величин: в группе пограничных стенозов региональный КР составил $2,68 [2,08; 3,22]$ против интактных артерий больных ИБС $2,89 [2,20; 3,39]$, ($p > 0,05$) (таблица 2, рис. 3). Вероятнее всего, наличие или отсутствие статистической значимости минимальных различий, наблюдаемых между данными группами артерий, обусловлено характеристикой самих групп и зависит от общего объема, «бремени» атеросклеротических изменений, в том числе не выходящих за пределы «пограничного» стенозирования, уровня поражения ветвей первого порядка, а также наличия окклюзий или субтотальных стенозов в соседних бассейнах, которые могут усугублять снижение кровотока и КР. Кроме того, отсутствие различий именно между этими группами может быть связано с частым присутствием низких показателей кровотока в интактных артериях при ИБС. Этот феномен описывают многие авторы, отмечающие снижение в бассейнах одной или сразу в двух неизмененных артерий при наличии, к примеру, единичного стеноза в третьей КА.

В связи с этим, интересным наблюдением в нашем исследовании является наличие достоверно более низких (но не ниже границы нормы) значений МК нагрузки в интактных КА больных ИБС по сравнению с интактными артериями здоровых пациентов: $2,27 [1,85; 2,71]$ мл/мин/г против $2,66 [2,26; 3,07]$ мл/мин/г ($p < 0,001$), соответственно и КР: $2,89 [2,20; 3,39]$ против $3,45 [3,01; 4,12]$, ($p < 0,001$).

Наши данные контрастируют с результатами отдельных исследований, которые фиксируют отсутствие различий и предполагают, что у пациентов с ИБС в бассейнах неизмененных и малоизмененных артерий отмечается нормальный коронарный резерв [9]. Так в исследовании M. Di Carli: величины МК нагрузки и КР в «нормальных» бассейнах пациентов с ИБС и в нормальных артериях контрольной группы статистически не различались: $2,3 \pm 0,6$ против $2,3 \pm 0,5$ мл/мин/г, и $2,4 \pm 0,4$ против $2,6 \pm 0,7$, соответственно, $P=NS$ [11].

В тоже время, согласно опубликованным ранее результатам Beanlands R.S.B и соавт.: КР был ниже в группе интактных артерий больных ИБС и составил $2,88 \pm 0,56$ ($p < 0,02$) против $3,92 \pm 0,55$ в контрольной группе артерий [10]. Таким образом, в груп-

пах интактных артерий здоровых пациентов и больных ИБС показатели кровотока и коронарного резерва могут умеренно различаться. Данный результат указывает на возможное значимое ухудшение гемодинамики даже в неизмененных КА у пациентов с ИБС. Механизм такого снижения резерва кровотока в сегментах без значительного (<50%) атеросклероза до конца не ясен. Различия результатов отдельных работ могут быть обусловлены неоднородной выборкой, разной возрастной градацией контрольных групп и отдельными особенностями используемых методик ПЭТ-исследования. В то же время различия могут быть связаны с ранними атеросклеротическими изменениями, недоступными визуализации при ангиографии. Внутрисосудистые ультразвуковые исследования [18] позволили предположить наличие скрытой коронарной болезни в ангиографически нормальных сосудах. Другие исследования показали, что эти наблюдения могут быть связаны с нарушением вазодилатации, опосредованной эндотелием в ангиографически нормальных или незначительно измененных сосудах [19]. Нельзя также исключить, что аналогичные нарушения обусловлены наличием гиперхолестеринемии даже без какой-либо выявляемой коронарной болезни [10].

Анализ диагностической точности количественной оценки в определении поражения отдельно взятой коронарной артерии. Учитывая все приведенные выше наблюдения, которые свидетельствуют об определенной дискордантности между визуальной величиной стеноза, по данным КАГ и их функциональными показателями по данным ПЭТ, чувствительность и специфичность данной методики, согласно оценке, проведенной на нашей конкретной группе пациентов, не превысили 65% и 80%, соответственно.

Обращает также внимание высокая точность диагностики стенозов КА $\geq 75\%$ (чувствительность и специфичность 85% и 80% для КР, соответственно) и субоптимальные величины чувствительности (45%) при высокой специфичности (80%) в группе пограничных стенозов, что связано с большой неоднородностью последней группы.

Внедрение в клиническую практику методов инвазивной оценки функциональной тяжести стенозов, в частности фракционного резерва кровотока, позволило в определенной степени решить данную проблему и отойти от анатомической величины стеноза как от единственного «золотого стандарта» прогностически неблагоприятной ИБС. Такой подход существенно не повлиял на точ-

ность диагностики в группе $>75\%$ стенозов. Так S. Kajander и соавт. показали, что при наличии выраженного поражения КА (стеноз $>90\%$ или окклюзия КА) у большинства пациентов с ИБС (40 из 44 пациентов со стенозом $>50\%$), чувствительность диагностики поражения отдельно взятой КА при использовании КАГ и инвазивного ФРК в качестве референсного метода, составляет 95%, специфичность – 92%, ППЦ 78%, ОПЦ 98% и точность 92% [20]. Что касается группы пограничных стенозов, то при изменении референсного метода точность их диагностики возрастает существенно – согласно публикации группы отечественных авторов чувствительность ПЭТ-показателей, соотнесенных с инвазивным ФРК, позволяет дифференцировать гемодинамически значимые стенозы с чувствительностью 82% и специфичностью 77% [21].

Заключение.

В целом, полученные нами данные свидетельствуют о высокой информативности метода, основанного на количественной оценке коронарного резерва, в диагностике поражения отдельно взятой артерии. Наши результаты указывают на то, что показатели неинвазивной оценки МК и резерва кровотока, полученные при ПЭТ с ^{13}N -аммонием, коррелируют с количественными измерениями стенозированного просвета артерии при коронарной ангиографии, в меньшей степени в группе со стенозами 50%-70%. Важно отметить, что неинвазивные измерения миокардиального кровотока и резерва могут с высокой точностью дифференцировать коронарные поражения артерий со стенозом от 75% до 100%. Очевиден также потенциал данной неинвазивной методики метода в уточнении гемодинамической значимости пограничных стенозов. У некоторых, но не у всех пациентов, нарушение резерва кровотока может иметь диффузный характер, несмотря на наличие одной или двух эпикардиальных артерий без ангиографических признаков атеросклероза. Потенциально это имеет немаловажное значение для выявления заболевания, сопровождающегося микроциркуляторной или эндотелиальной дисфункцией диффузного типа, а также для мониторинга прогрессирования или регресса заболевания на фоне терапии.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Вахромеева М.Н., Шурупова И.В., Рюмина Е.Н., Бершишвили И.И. и соавт. Однофотонная эмиссионная компьютерная томоцинтиграфия миокарда с изотопами ^{201}Tl и $^{99\text{mTc}}$ в диагностике стенозирующего поражения коронарных артерий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2002; 3 (7): 70-78.
2. Sciarà R., Lubberink M., Nyafil F., Saraste A., Slart R. J A, Agostini D., et al. EANM procedural guidelines for PET/CT quantitative myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 2: 1-30. DOI: 10.1007/s00259-020-05046-9.
3. Асланиди И.П., Шурупова И.В., Чернова А.А., Котляров А.А., Перепелов А.В. Позитронно-эмиссионная томография миокарда с ^{13}N -аммонием, совмещенная с мультиспиральной компьютерной томографией сердца, при обследовании пациентов с верифицированной и предполагаемой ишемической болезнью сердца. Учебно-методические рекомендации. Москва. 2018; с. 46.
4. Tonino P.A., Fearon W.F., De Bruyne B., Oldroyd K.G., Leesar M.A., Ver Lee P.N., et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(25): 2816–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.096.
5. Johnson N.P., Kirkeeide R.L., Gould K.L. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(2): 193-202. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.09.020.
6. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Шавман М.Г., Шурупова И.В., Трифонова Т.А., Екаева И.В. Информативность количественных показателей миокардиального кровотока и коронарного резерва по данным позитронно-эмиссионной томографии с ^{13}N -аммонием, 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.
7. Lee J.M., Kim C.H., Koo Bon-K., Hwang D., Park J., Zhang J., et al. Integrated myocardial perfusion imaging diagnostics improve detection of functionally significant coronary artery stenosis by ^{13}N -ammonia positron emission tomography *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(9): e004768. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004768.
8. Zampella E., Acampa W., Assante R., Nappi C., Gaudieri V., Mainolfi C.G., et al. Combined evaluation of regional coronary artery calcium and myocardial perfusion by ^{82}Rb PET/CT in the identification of obstructive coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45 (4): 521-529. DOI: 10.1007/s00259-018-3935.
9. Uren N.G., Melin J.A., De Bruyne B., Wijns W., Baudhuin T., Camici P.G. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*, 1994; 330: 1782-1788. DOI: 10.1056/NEJM199406233302503.
10. Beanlands R.S.B., Muzik O., Pierre M., Sutor R., Sawada S., Muller D. et al. Noninvasive quantification of regional myocardial flow reserve in patients with coronary atherosclerosis using Nitrogen-13 ammonia positron emission tomography. Determination of extent of altered vascular reactivity. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 1465-1475. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00359-2.
11. Di Carli M., Czernin J., Hoh C. K., Gerbaudo V. H., Brunken R. C., Huang S. C., et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1995; 91 (7): 1944-51. DOI: 10.1161/01.cir.91.7.1944.
12. Williams M.C., Mirsadraee S., Dweck M.R., Weir N.W., Fletcher A., Lucatelli C. et al. Computed tomography myocardial perfusion vs ^{15}O -water positron emission tomography and fractional flow reserve. *European Radiology*. 2017; 27 (3): 1114-1124. DOI:10.1007/s00330-016-4404-5.
13. Schindler T.H. 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.
14. Yoshinaga K., Katoh C., Manabe O., Klein R., Naya M., Sakakibara M. et al. Incremental diagnostic value of regional myocardial blood flow quantification over relative perfusion imaging with generator-produced rubidium-82 PET. *Circ J*. 2011; 75: 2628-2634. DOI: 10.1253/circj.cj-11-0502.
15. Van Nunen L.X., Zimmermann F.M., Tonino P.L., Barbato E., Baumbach A., Engström Th. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 7; 386 (10006): 1853-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00057-4.
16. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J., et al. COURAGE Trial Research Group Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007; 12; 356 (15): 1503-16. DOI: 10.1056/NEJMoA070829.
17. Sato A., Hiroe M., Tamura M., Ohigashi H., Nozato T., Hikita H., et al. Quantitative measures of coronary stenosis severity by 64-slice CT angiography and relation to physiologic significance of perfusion in nonobese patients: comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 2008; 49: 564-572. DOI: 10.2967/jnumed.107.042481.
18. Bach R.G. Angiographically insignificant yet ischemia-causing coronary lesions: a case for routine use of invasive physiologic testing during diagnostic cardiac catheterization. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (26): S3088-S3091. DOI: 10.21037/jtd.2018.08.07.
19. Oikonomou E., Siasos G., Tsigkou V., Bletsas E., Panoilia M.E., Oikonomou I.N., et al. Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction: Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Curr Med Chem*. 2020; 27 (7): 1052-1080. DOI: 10.2174/0929867326666190830103219.
20. Kajander S., Joutsiniemi E., Saraste M., Pietila M., Ukkonen H., et al. Cardiac Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging Accurately Detects Anatomically and Functionally Significant Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2010; 10; 122 (6): 603-613. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.915009.
21. Ryzhkova D., Zverev D. Quantitative PET with ^{13}N -ammonia in detection of functional significance of intermediate stenoses of coronary artery. Abstract. *Europ. J. Nucl. Med*

References:

1. Bockeria L.A. Aslanidis I.P., Vakhromeeva M.N., Shurupova I.V., Rjumina E.N., Berishvili I.I., et al. Myocardial 201Tl and 99mTc single-photon emission computed tomoscintigraphy in the diagnosis of stenosing lesions of the coronary arteries. *Byulleten Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva RAMN (Bulletin of Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery RAMS, Russian journal)*. 2002; 3 (7): 70-78 (in Russ.).
2. Sciagrà R., Lubberink M., Hyafil F., Saraste A., Slart R. J A, Agostini D., et al. EANM procedural guidelines for PET/CT quantitative myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 2: 1-30. DOI: 10.1007/s00259-020-05046-9.
3. Aslanidis I.P., Shurupova I.V., Chernova A.A., Kotljarov A.A., Perepelov A.V. Myocardial 13N-ammonia positron emission tomography, combined with multispiral computed tomography of the heart, in the examination of patients with verified and suspected coronary heart disease. Educational and methodological recommendations. Moscow. 2018; 46 (in Russ.).
4. Tonino P.A., Fearon W.F., De Bruyne B., Oldroyd K.G., Leeser M.A., Ver Lee P.N., et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(25): 2816–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.096.
5. Johnson N.P., Kirkeeide R.L., Gould K.L. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(2): 193-202. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.09.020.
6. Bockeria L.A., Aslanidis I.P., Shavman M.G., Shurupova I.V., Trifonova T.A., Ekaeva I.V. Diagnostic performance of quantitative 13N-ammonia PET/CT measures of myocardial blood flow and coronary flow reserve for the assessment of functional significance of coronary stenosis. *Kreativnaya kardiologiya (Russian journal)*. 2019; 13 (1): 17-27. DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-1-17-27 (in Russ.).
7. Lee J.M., Kim C.H., Koo Bon-K., Hwang D., Park J., Zhang J., et al. Integrated myocardial perfusion imaging diagnostics improve detection of functionally significant coronary artery stenosis by 13N-ammonia positron emission tomography *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(9): e004768. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004768.
8. Zampella E., Acampa W., Assante R., Nappi C., Gaudieri V., Mainolfi C.G., et al. Combined evaluation of regional coronary artery calcium and myocardial perfusion by 82Rb PET/CT in the identification of obstructive coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45 (4): 521-529. DOI: 10.1007/s00259-018-3935.
9. Uren N.G., Melin J.A., De Bruyne B., Wijns W., Baudhuin T., Camici P.G. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*, 1994; 330: 1782-1788. DOI: 10.1056/NEJM199406233302503.
10. Beanlands R.S.B., Muzik O., Pierre M., Sutor R., Sawada S., Muller D. et al. Noninvasive quantification of regional myocardial flow reserve in patients with coronary atherosclerosis using Nitrogen-13 ammonia positron emission tomography. Determination of extent of altered vascular reactivity. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 1465-1475. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00359-2.
11. Di Carli M., Czernin J., Hoh C. K., Gerbaudo V. H., Brunken R. C., Huang S. C., et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1995; 91 (7): 1944-51. DOI: 10.1161/01.cir.91.7.1944.
12. Williams M.C., Mirsadraee S., Dweck M.R., Weir N.W., Fletcher A., Lucatelli C. et al. Computed tomography myocardial perfusion vs 15O-water positron emission tomography and fractional flow reserve. *European Radiology*. 2017; 27 (3): 1114-1124. DOI:10.1007/s00330-016-4404-5.
13. Schindler T.H. 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.
14. Yoshinaga K., Katoh C., Manabe O., Klein R., Naya M., Sakakibara M. et al. Incremental diagnostic value of regional myocardial blood flow quantification over relative perfusion imaging with generator-produced rubidium-82 PET. *Circ J*. 2011; 75: 2628-2634. DOI: 10.1253/circj.cj-11-0502.
15. Van Nunen L.X., Zimmermann F.M., Tonino P.L., Barbato E., Baumbach A., Engström Th. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 7; 386 (10006): 1853-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00057-4.
16. Boden W.E , O'Rourke R.A , Teo K.K , Hartigan P.M , Maron D.J , Kostuk W.J , et al. COURAGE Trial Research Group Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007; 12; 356 (15): 1503-16. DOI: 10.1056/NEJMoa070829.
17. Sato A., Hiroe M., Tamura M. Ohigashi H., Nozato T., Hikita H., et al. Quantitative measures of coronary stenosis severity by 64-slice CT angiography and relation to physiologic significance of perfusion in nonobese patients: comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 2008; 49: 564-572. DOI: 10.2967/jnumed.107.042481.
18. Bach R.G. Angiographically insignificant yet ischemia-causing coronary lesions: a case for routine use of invasive physiologic testing during diagnostic cardiac catheterization. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (26): S3088-S3091. DOI: 10.21037/jtd.2018.08.07.
19. Oikonomou E., Siasos G., Tsigkou V., Bletsas E., Panoilia M.E., Oikonomou I.N., et al. Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction: Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Curr Med Chem*. 2020; 27 (7): 1052-1080. DOI: 10.2174/0929867326666190830103219.
20. Kajander S., Joutsiniemi E., Saraste M., Pietila M., Ukkonen H., et al. Cardiac Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging Accurately Detects Anatomically and Functionally Significant Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2010; 10; 122 (6): 603-613. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.915009.

21. Ryzhkova D., Zverev D. Quantitative PET with ^{13}N -ammonia in detection of functional significance of intermediate stenoses of coronary artery. Abstract. *Europ. J. Nucl. Med and Mol. Imag.* 2019; 46 (1): S183. DOI: 10.1007/s00259-019-04486-2.