

*На правах рукописи*

Карпова Ирина Евгеньевна

**СОСТОЯНИЕ РЕЗЕРВА МИОКАРДИАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ И  
ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ  
МИКРОСОСУДИСТОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ  
И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ВЫЯВЛЕННЫХ  
НАРУШЕНИЙ**

14.01.05 – «Кардиология»

14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия»

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в отделах ангиологии, радионуклидной диагностики, новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ

**Научные руководители:**

В.н.с. отдела ангиологии, д.м.н.

**Галина Николаевна Соболева**

В.н.с. отдела радионуклидной  
диагностики, д.м.н.

**Людмила Евгеньевна Самойленко**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор Марцевич Сергей Юрьевич, руководитель отдела профилактической фармакологии ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России

Доктор медицинских наук, Шурупова Ирина Владимировна, старший научный сотрудник отдела ядерной диагностики с ПЭТ-центром ФГБУ "Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева" РАМН

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Защита состоится «\_\_\_» «\_\_\_\_\_» 2015 года в 13<sup>30</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.04 по присуждению учёной степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ (121552, Москва, ул. 3-я Черепковская д.15А).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Автореферат разослан «\_\_\_» «\_\_\_\_\_» 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
Кандидат медицинских наук

**Полевая Татьяна Юльевна**

## **Общая характеристика работы.**

### **Актуальность исследования.**

На протяжении многих десятилетий внимание исследователей привлекают больные с симптомами стенокардии и неизменными коронарными артериями (КА). При высокой общей заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), количество таких пациентов составляет огромную популяцию, от 10% до 40% по данным разных авторов. Характерными для этой группы больных являются низкий уровень качества жизни, трудности в подборе оптимальной терапии и определенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Патогенез заболевания окончательно не выяснен. В настоящее время доминирует патофизиологическая концепция первичной коронарной микрососудистой дисфункции. Для обозначения же состояния характеризующегося ангинозными болями, неизменными КА по данным коронароангиографии (КАГ), и ишемией миокарда, подтвержденной методами визуализации, Европейским Кардиологическим Обществом рекомендуется использовать термин «Микрососудистая стенокардия» (МСС).

Диагностика микрососудистой дисфункции у больных с неизменными КА (Camici P.G., 2007) основывается на оценке резерва коронарного кровотока неинвазивными методами (ЭХО-КГ, ОЭКТ, ПЭТ), обладающими высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении нарушений кровоснабжения на микроциркуляторном и клеточном уровнях. Особое место среди этих методов принадлежит однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ), позволяющей визуализировать нарушения перфузии миокарда, как в состоянии покоя, так и в условиях увеличения миокардиального кровотока при физической нагрузке, либо фармакологической вазодилатации. Учитывая многогранность факторов и механизмов, приводящих к микрососудистой дисфункции, представляется перспективной оценка резерва миокардиальной перфузии (РМП) методом ОЭКТ миокарда в сочетании с пробой с аденозинтрифосфатом натрия (АТФ-ОЭКТ) (Chun K.A., 2006, Kido T., 2008), поскольку на фоне микрососудистой дисфункции и сниженного резерва перфузии введение

вазодилатора АТФ приведет к появлению гетерогенности коронарной перфузии или ишемии, вследствие синдрома «обкрадывания».

Генерализованный характер микрососудистой и эндотелиальной дисфункции у больных МСС предполагает нарушение микроциркуляции (МЦ) не только в миокарде, но и в периферических тканях. С развитием оптики и компьютерного анализа стало возможным детальное изучение морфологии и архитектоники и точной количественной оценки изменений микроциркуляторного русла (Крупаткин А.И., 2003, Козлов В.И., 2006). Показатели МЦ кожи стали репрезентативны в отношении изучения патологии МЦ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (Holowatz L., 2008). С помощью лазерного доплеровского исследования кожи была выявлена корреляция показателей периферической микроциркуляции с коронарным резервом у здоровых добровольцев (Khan F. et al., 2008). Представляется важным оценить миогенный, нейрогенный и эндотелий-зависимый тонус микрососудов с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и сопоставить с показателями РМП по данным ОЭКТ миокарда, что позволит ответить на вопрос о возможной зависимости данных показателей у больных МСС и расширить патогенетические представления о МСС.

Снижение коронарного резерва вследствие атеросклероза коронарных артерий является причиной ишемии миокарда у больных ИБС. Вместе с тем неизвестно, является ли ИБС заболеванием только кондуитных сосудов, или возможно нарушение структуры и функции МЦР у этой категории больных при отсутствии артериальной гипертензии.

Приступы стенокардии у больных МСС зачастую характеризуются рефрактерностью к антиангинальной терапии, что, может быть обусловлено, в том числе, особенностями их воздействия на МЦ, которые до настоящего времени остаются практически неизученными. Учитывая существующее многообразие препаратов, рекомендованных Европейским Обществом Кардиологов (2006 г.) к лечению МСС, в частности, нитратов, антагонистов кальция,  $\beta$ -адреноблокаторов, аминофиллина, представляется актуальным

изучить их влияние на МЦ и оценить возможность избирательной коррекции нарушений в МЦР в зависимости от исходных особенностей.

**Цель исследования:** Изучить состояние резерва миокардиальной перфузии и периферического кровообращения у больных МСС, а также оценить влияние лекарственной терапии на показатели функциональной активности микрососудов кожи, толерантности к физической нагрузке и качества жизни.

**Задачи исследования:**

1. Разработать методику проведения ОЭКТ миокарда в сочетании с фармакологической вазодилататорной пробой с АТФ и оценить резерв миокардиальной перфузии по данным АТФ-ОЭКТ у больных МСС.

2. У больных МСС изучить и сопоставить показатели функциональной активности (ФА) микро- и макрососудистого эндотелия, по данным компьютерной капилляроскопии (ККС), ЛДФ с функциональными пробами (ЛДФ ФП), фотоплетизмографии (ФПГ) и ультразвукового теста с реактивной гиперемией (УЗт РГ) по методу Celermajer D., соответственно.

3. Изучить показатели ФА микрососудистого эндотелия (ККС, ЛДФ ФП) в группе контроля (здоровые лица), у больных ИБС на фоне атеросклероза КА (группа сравнения), и сопоставить с таковыми у больных МСС.

4. Сопоставить показатели периферического кровообращения (ККС, ЛДФ ФП, ФПГ, УЗт РГ по методу Celermajer D.) и РМП у больных МСС.

5. Оценить влияние традиционных антиангинальных препаратов (нитратов, никорандила, антагонистов кальция,  $\beta$  - адреноблокаторов) и аминофиллина на клиническое течение заболевания, толерантность к физической нагрузке, показатели периферической МЦ у больных МСС в остром лекарственном тесте (ОЛТ) и при длительном лечении.

**Научная новизна работы.**

Впервые у больных с МСС с целью верификации ишемии миокарда и оценки резерва перфузии в качестве фармакологической вазодилататорной нагрузки при проведении ОЭКТ применен АТФ.

Впервые у больных МСС с помощью метода ЛДФ ФП выявлены нарушения основных тонус-формирующих механизмов и снижение дилататорного микроциркуляторного резерва, сходные с нарушениями МЦ у больных ИБС на фоне атеросклероза КА.

Впервые у больных с МСС установлена зависимость между выраженностью нарушений миокардиальной перфузии и функциональным состоянием сенсорной пептидергической регуляции микрососудов кожи, а также между РМП и дилататорным микроциркуляторным резервом по данным ЛДФ ФП.

Впервые у больных МСС проведена оценка влияния на МЦ современных антиангинальных препаратов (изосорбида 5-мононитрата, никорандила, бисопролола, дилтиазема) и аминофиллина по данным ЛДФ ФП кожи в ОЛТ, а также через 4 и 12 недель терапии.

#### **Практическая значимость.**

Для верификации ишемии миокарда и оценки резерва миокардиальной перфузии у больных МСС внедрен метод ОЭКТ в сочетании с фармакологической вазодилататорной пробой с АТФ.

У больных МСС внедрен метод ЛДФ кожи с функциональными пробами для подбора оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) в ОЛТ, наряду с оценкой совокупной клинической эффективности.

#### **Внедрение в практику полученных результатов.**

Результаты работы внедрены в научную и практическую работу ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ (патент на изобретение «Способ диагностики ишемии миокарда у больных кардиальным синдромом Х» №2502461 от 27.12.2013 г).

**Апробация диссертации.** Материалы доложены на межотделенческой конференции НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ по апробации кандидатских диссертаций 24.12.2014, протокол №19. Диссертация рекомендована к защите.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ. Материалы диссертации были представлены к докладу на: Всероссийских научно-практических конференциях «Кардиология в свете новых достижений

медицинской науки» (2012 г., Москва), «Возможности современной кардиологии в рамках модернизации» (2013 г., Москва), Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (2013 г., Москва), Конгрессах Европейской Ассоциации ядерной медицины (EANM, 2013 г., Лион, 2014 г., Гетеборг), конгрессах European Society of Cardiology (ESC) (2013 г., Амстердам, 2014 г., Барселона), Российском национальном конгрессе кардиологов (2014 г., Казань), Ежегодном конгрессе Российской Ассоциации Радиологов (2014 г., Москва).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов исследования и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка цитированной литературы, который содержит 218 источников. В работе приведены 21 таблица и 31 рисунок.

### **Содержание работы.**

#### **Материалы и методы исследования.**

Настоящее исследование выполнено в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ (директор д.м.н., проф., академик Чазова И.Е.) в отделах ангиологии (руководитель д.м.н., проф. Карпов Ю.А.), радионуклидной диагностики (руководитель д.м.н., проф. Сергиенко В.Б.) и новых методов диагностики (руководитель д.б.н., проф. Рогоза А.Н.).

В исследовании участвовали 3 группы пациентов: основная группа – больные МСС (при наличии приступов стенокардии, верифицированной ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру и/или нагрузочных тестов, интактных или малоизмененных КА по данным КАГ, преходящих нарушений перфузии по данным ОЭКТ миокарда), группа сравнения – больные ИБС на фоне атеросклероза КА (гемодинамически значимым стенозированием КА по данным КАГ), группа контроля – здоровые добровольцы в возрасте 30-55 лет без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1).

Таблица 1

## Характеристика пациентов в группах исследования

		МСС (n=44)	ИБС (n=31)	Здоровые (n=30)
Мужчины		3 (7%)	25 (81%)	10 (33%)
Женщины		41 (93%)	6 (19%)	20 (67%)
Возраст, лет		58[51;62]	58[51;64]	48[42;55]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		27[24;30]	27[26;28]	26,4[23;29]
Курение, %		0	6	0
Длительность заб., лет		6[2;10]	5[1;12]	-
ФК стенокардии	I	8 (18%)	11 (35%)	-
	II	27 (61%)	16 (52%)	
	III	6 (14%)	4 (13%)	
	IV	3 (7%)	0 (0%)	
САД, мм рт.ст.		110[105;120]	130[120;138]	117[100;128]
ДАД, мм рт.ст.		70[70;80]	80[80;86]	70[70;80]
ОХ, ммоль/л		5,3[4,9;6,4]	6[4,9;6,8]	-
Хс-ЛПНП, ммоль/л		3,4[2,7;4,2]	4[3,1;4,8]	-
Хс-ЛПВП, ммоль/л		1,4[1,2;1,6]	1,1[0,9;1,4]	-
ТГ, ммоль/л		1,2[0,9;1,4]	1,5[1,1;2,3]	-
Глюкоза, ммоль/л		5,2[4,9;5,5]	5,6[5,1;6,1]	-

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ФК – функциональный класс, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ОХ – общий холестерин, Хс-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, Хс-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

В группе больных МСС отмечается статистически значимое преобладание женщин, в группе ИБС без АГ – мужчин.

Критерии исключения: симптоматическая и эссенциальная АГ; СД и другая тяжелая эндокринная патология; системные воспалительные и аутоиммунные заболевания; общий холестерин плазмы более 7,0 ммоль/л; аномалии развития КА; кардиомиопатии; нарушения ритма и проводимости сердца - мерцательная аритмия, частая желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия; ХОБЛ, бронхиальная астма; почечная и печеночная недостаточность; онкологические заболевания. Для пациентов с ИБС дополнительно: реваскуляризация миокарда или любое оперативное вмешательство в предшествующие 6 месяцев.

**Дизайн исследования.** Для больных с МСС исследование включало 2 этапа. Через 3-5 суток после отмены антиангинальной терапии проводили ОЭКТ миокарда в сочетании с велоэргометрической (ВЭМ-ОЭКТ) и/или АТФ-пробой, ККС и ЛДФ ФП, ФПГ по методу Парфенова А.С., УЗт РГ по методу Selermajer D.S., а также оценку качества жизни по Сиэттлскому опроснику стенокардии (SAQ).

На втором этапе пациентам с МСС в целях подбора ОМТ проводились ОЛТ (в течение 3-7 сут.) с изосорбида 5-мононитратом, никорандилом, бисопрололом,



дилтиаземом, амиофиллином, с оценкой эффективности лечения и динамики показателей МЦ по данным ККС и ЛДФ ФП. Выбор одного или нескольких препаратов наиболее эффективных у каждого пациента с МСС осуществлялся после проведения всех ОЛТ на основании совокупности показателей (клинического состояния, частоты приступов стенокардии и переносимости лечения). Через 4 и 12 недель ОМТ проводили оценку эффективности по опросникам SAQ и нагрузочной пробе, а также выполняли ККС и ЛДФ ФП. Всем пациентам с ИБС на фоне атеросклероза КА и здоровым добровольцам однократно выполняли ККС и ЛДФ ФП.

**ОЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в сочетании с АТФ-пробой и ВЭМ-пробой.** Перфузионную ОЭКТ миокарда выполняли на двухдетекторных однофотонных эмиссионных компьютерных томографах Philips Skylight и Philips BrightView ХСТ с ЭКГ- синхронизацией через час после внутривенного введения  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ активностью 370-555 МБк по стандартным протоколам записи в положении пациента «лежа на спине», с последующей обработкой результатов с помощью системы PACS Philips JetStream и программ AutoSPECT, QPS/QGS AutoQUANT с построением гистограмм относительного распределения индикатора по 17-сегментарной модели ЛЖ сердца. Протокол исследования включал 3 этапа: 1) ОЭКТ в покое; 2) ВЭМ-ОЭКТ; 3) АТФ-ОЭКТ. Лучевая нагрузка при проведении 3 исследований не превышала 10-12 мЗв.

Пробу с АТФ проводили натошак, в положении «лежа». 1% раствор АТФ в/в вводили в течение 5 мин. с постоянной скоростью 0,16 мг/кг/мин. Через 3 мин от начала инфузии АТФ, при достижении критериев прекращения пробы (появлении загрудинных болей и/или ишемической динамики на ЭКГ) или в случае развития выраженных нежелательных реакций, вводили  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ. При развитии выраженных побочных эффектов в/в медленно вводили 1-2 мл 2,4% раствора эуфиллина.

По результатам ОЭКТ оценивали распространенность и степень выраженности нарушений перфузии миокарда по 5-балльной шкале и количественным показателям (табл. 2).

**Степень выраженности нарушений перфузии миокарда по количественным показателям**

Нарушения перфузии	SSS	SDS	Rev.Ext. %	TPDs, %	TPDi,%
Отсутствуют	≤3	0-1	0-3	<5	<3
Начальные	4-8	2-4	3-9	5-9	<5
Умеренно выраженные	9-13	5-7	≥10	10-19	5-9
Выраженные	≥14	≥8	≥20	≥20	≥10

*Примечание: SSS (summed stress score) – сумма баллов после нагрузки, SRS (summed rest score) – в покое, SDS (summed difference score) – разница между SSS и SRS, указывающий на обратимость дефекта перфузии, Extent stress/Extent rest, % - распространенность повреждения миокарда при нагрузке/в покое, Reversibility Extent (Rev.Ext.), % – площадь стресс-индуцированной ишемии, Total perfusion deficit (TPD) stress/rest – общий дефицит перфузии при нагрузке/в покое, TPD ischemia (TPDi) – ишемический дефицит перфузии (TPD stress-TPD rest).*

**Фотоплетизмография по методу Парфенова А.С.** ФПГ сосудов ногтевого ложа указательных пальцев обеих рук обследуемого проводилась на аппарате АПК «АнгиоСкан-01» (Россия) в положении «сидя» после 15-ти минутного периода адаптации и в пробе с артериальной окклюзией (АО) в течение 5 мин. Рассчитывали индексы окклюзии по амплитуде и по фазовому сдвигу между каналами.

**Ультразвуковой тест с реактивной гиперемией (УЗт РГ) по методу Celermajer D.S.** выполнен на ультразвуковой системе ACUSON 128 XP/10 (США), оснащенной линейным датчиком с частотой 7.0 МГц и встроенным монитором ЭКГ, с сохранением изображений в базу рабочей станции MultiVox. Правую плечевую артерию (ПА) сканировали в продольном сечении на протяжении 3-5 см выше локтевого сгиба, ее диаметр оценивали исходно, через 60 и 90 сек. после декомпрессии манжеты, расположенной на предплечье. Показатель поток-зависимой вазодилатации ПА (ПЗВД ПА) вычисляли по формуле:  $ПЗВД = \{(D_{реак.гип.} - D_{исх}) / D_{исх}\} \times 100\%$ ; где  $D_{реак.гип.}$  - максимальный диаметр ПА через 60 или 90 сек. после декомпрессии манжеты,  $D_{исх}$  - исходный диаметр ПА.

**Компьютерная капилляроскопия.** ККС проводили в области ногтевого ложа IV пальца левой кисти в положении «сидя» на приборе «Капилляроскан-01» (Россия), с увеличением  $\times 380$ , разрешающей способностью 0,8 мкм в поле зрения 500 $\times$ 400 мкм, после 15-ти минутного периода адаптации при постоянной

$t^{\circ} +23\pm 1^{\circ}\text{C}$  в помещении. Оценивали: размер перикапиллярной зоны (ПЗ), от наиболее близкой точки переходного отдела капилляра до максимально удаленной точки кожного сосочка в микрометрах (мкм); количество функционирующих и резервных (исходно и после 2-х минутной пробы с венозной окклюзией) капилляров в поле зрения (КК).

**Лазерная доплеровская флоуметрия кожи предплечья с функциональными пробами.** ЛДФ проводили с помощью одноканального лазерного анализатора «ЛАКК-02» в видимой красной области спектра ( $\lambda=630$  нм) и блока «ЛАКК-ТЕСТ» («ЛАЗМА», Россия), на левом предплечье, в точке, расположенной в 4 см проксимальнее шиловидных отростков локтевой и лучевой костей по срединной линии, в положении «лежа на спине» после 15-минутного периода адаптации при постоянной температуре  $+32^{\circ}\text{C}$  в области исследования и  $+23\pm 1^{\circ}\text{C}$  в помещении. В течение 6 мин. проводили регистрацию ЛДФ-сигнала, оценивали уровень перфузии (М), среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови – сигма ( $\sigma$ ), коэффициент вариации ( $Kv$ ) – соотношение величин М и  $\sigma$ , с последующим вейвлет-анализом для расчета амплитудно-частотного спектра сигнала в диапазоне эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам), кардиального (Ас) и веноулярного (Ав) звеньев модуляции микрокровотока.

Далее проводили констрикторные (дыхательную – ДП и веноокклюзионную – ВО) и дилататорные (тепловую – ТП, электростимуляционную – ЭП и пробу с артериальной окклюзией – АО) пробы. Перед каждой пробой в течение одной минуты выполняли запись исходного кровотока.

При констрикторных пробах регистрировали реакцию перфузии: при ДП в ходе 15-ти секундной задержки дыхания на высоте глубокого вдоха, через 60 секунд ВО. Степень констрикции ( $\Delta M_{\text{ДП(ВО)\%}$ ) рассчитывали по следующей формуле:  $\Delta M_{\text{ДП(ВО)\%}} = (M_{\text{исх}} - M_{\text{мин}}) / M_{\text{исх}} \times 100\%$ , где  $M_{\text{исх}}$  – средний уровень исходной перфузии,  $M_{\text{мин}}$  – минимальный уровень перфузии при проведении пробы.

Методика ТП: в течение 5 мин проводили нагрев кожи в области исследования до  $t^{\circ} +42^{\circ}\text{C}$  со скоростью  $4^{\circ}\text{C}$  в мин., затем 7 мин. регистрировали восстановление перфузии. Рассчитывали: дилататорный микроциркуляторный резерв (ДМР) в ТП –  $\Delta M_{\text{ТП}}\% = M_{\text{макс}}/M_{\text{исх}} \times 100\%$ ,  $\Delta M_{\text{ТПабс}} = M_{\text{макс}} - M_{\text{исх}}$ , где  $M_{\text{исх}}$  – средний уровень исходной перфузии,  $M_{\text{макс}}$  – максимальный уровень перфузии в пробе, время его достижения ( $t$ , сек), а также степень максимальной вазодилатации артериолярных ( $A_{\text{с max}}$ ) и венолярных ( $A_{\text{в max}}$ ) сосудов.

ЭП: в течение 1 минуты проводили электростимуляцию (сила тока – 0,5 мА, частота – 2 Гц, длительность импульса – 0,5 мс) в точке, расположенной на 10-15 см проксимальнее стандартной. Оценивали ДМР ( $\Delta M_{\text{ЭП}}\%$  и  $\Delta M_{\text{ЭПабс}}$ ) по формуле, аналогичной для ТП.

АО проба: через 5 минут АО регистрировали реакцию перфузии в точке на предплечье, расположенной на 5-8 см проксимальнее стандартной. Оценивали ДМР ( $\Delta M_{\text{АО}}\%$  и  $\Delta M_{\text{АОабс}}$ ) по формуле, аналогичной для ТП, время достижения пика вазодилатации ( $t_{\text{max}}$ ), полувосстановления кровотока ( $t_{1/2}$ ) и значение «биологического нуля» (БН).

**Сиэттлский опросник качества жизни больных стенокардией (SAQ).** Включает 5 шкал: «ограничения физических нагрузок», «стабильности приступов», «частоты приступов», «удовлетворенности лечением», «отношения к болезни». В соответствии с кодами ответов производился расчет по каждой из шкал, причем 0% соответствует самое плохое качество жизни, а 100% самое лучшее.

#### **Статистический анализ.**

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Statistica v10.0). При описании количественных показателей применены медианы с интерквартильным размахом (Median[LQ;UQ]). При сравнении групп для оценки уровня достоверности различий использовали метод Манна-Уитни. Для сравнения групп до и после терапии применяли парный критерий Вилкоксона. Корреляции рассчитывали методом Пирсона или непараметрическим ранговым методом Спирмена.

Достоверность различий качественных признаков оценивали при помощи критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность для таблиц 2x2. За уровень статистической значимости был принят  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования.**

**Результаты ОЭКТ миокарда у больных МСС.** ОЭКТ миокарда выполнена 44 больным МСС, из них – 40 больным АТФ-ОЭКТ, 32 – ВЭМ-ОЭКТ, 29 больным – АТФ-ОЭКТ и ВЭМ-ОЭКТ.

Гемодинамические эффекты инфузии АТФ проявлялись увеличением ЧСС на 46% и двойного произведения на 55% по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,00001$ ). У 76% больных МСС регистрировались различные побочные эффекты: одышка – в 23(55%), ощущение жара – в 14(33%), головная боль – в 10(24%), тошнота – в 1(2%) и преходящая АВ-блокада – в 2(5%) случаях. У большинства больных нежелательные реакции были легкой и умеренной степени, купировались самостоятельно в течение 30-90 сек. после прекращения инфузии АТФ. Только 21% пациентов потребовалось введение аминофиллина (у 6 больных интенсивный приступ загрудинных болей, у 2 – головных болей, у 1 – появление АВ- блокады).

Резерв миокардиальной перфузии был оценен у 40 из 44 больных МСС по соотношению нарушений перфузии миокарда в фазу максимальной гиперемии на фоне инфузии АТФ к состоянию перфузии в покое с использованием количественных показателей. Снижение РМП наблюдалось в 32 (80%) случаях, при выявлении преходящих дефектов перфузии начальной степени выраженности и более (при  $SDS \geq 2$ ,  $Reversibility\ Extent \geq 3\%$ ,  $TPDi \geq 3\%$ ).

По данным АТФ-ОЭКТ и ВЭМ-ОЭКТ у больных МСС достоверных различий в частоте выявления преходящих дефектов перфузии (ПДП) при оценке по 5-балльной шкале, а также по ряду количественных показателей не выявлено (табл. 3).

**Таблица 3**

**Сопоставление результатов АТФ-ОЭКТ и ВЭМ-ОЭКТ у больных МСС**

Признаки	АТФ-ОЭКТ (n=40)	ВЭМ-ОЭКТ (n=32)	P
Стенокардия	76%	25%	0,001
Депрессия ST	53%	63%	n/s
Преходящие дефекты перфузии (по количественным показателям)	80%	81%	n/s
Стенокардия+ Депрессия ST+ ПДП	35%	13%	0,05

29 больным МСС ОЭКТ выполнена в сочетании с обеими пробами: ВЭМ и АТФ. У 16(55%) из них ПДП визуализировались при ОЭКТ, выполненной, как в сочетании с ВЭМ, так и с АТФ-пробой, у 8(28%) – только при ВЭМ-ОЭКТ, у 5(17%) – только при АТФ-ОЭКТ. То есть, проведение АТФ-ОЭКТ позволило дополнительно у 17% больных МСС подтвердить наличие ишемии миокарда при неинформативной ВЭМ-ОЭКТ.

Среди 16 больных МСС с ПДП, визуализируемые при АТФ-ОЭКТ и ВЭМ-ОЭКТ, полное совпадение дефектов перфузии по локализации выявлено в 12(75%), частичное совпадение - в 3(19%) случаях и у 1(6%) пациента локализация ПДП не совпала. При сопоставлении количественных показателей достоверных различий не выявлено (табл. 4).

**Таблица 4**

**Количественные показатели в подгруппе больных МСС (n=16) с нарушениями перфузии при ВЭМ-ОЭКТ и АТФ-ОЭКТ**

Количественные показатели	ВЭМ-ОЭКТ	АТФ-ОЭКТ	p
SSS	6[5;9]	6[4;7]	0,38
SRS	1[0;1]	1[0;2]	0,36
SDS	5[4;7]	4[3;5]	0,11
Reversibility Extent,%	6[4;11]	6[4;7]	0,18
TPD ischemia, %	5[4;6]	4,3[3;5,2]	0,34

Таким образом, в данной подгруппе пациентов с МСС фармакологическая проба с АТФ индуцировала ПДП, сходные по степени выраженности и локализации с дефектами, опосредованными ВЭМ-пробой.

**Результаты ультразвукового теста с реактивной гиперемией по методу Celermajer D.S. у больных МСС.** УЗТ РГ выполнен 27 пациентам с МСС. Средние значения ПЗВД ПА составили 4,95[1,62;8]%. У 14(52%) из 27 пациентов с МСС выявлено снижение показателя ПЗВД ПА менее 6%.

**Результаты ФПГ по методу Парфенова А.С. у больных с МСС.** ФПГ выполнена 37 больным с МСС, средние значения индекса окклюзии по амплитуде составили 1,8[1,4;2,2]. У 24(65%) больных МСС индекс окклюзии по амплитуде составил менее 2, что указывает на нарушения вазореактивности на уровне МЦР пальцевой фаланги. Индекс окклюзии по фазовому сдвигу составил -12,3[-18,4;-10] мс в среднем по группе МСС, у 7(19%) больных выявлено снижение модуля сдвига фаз менее 10 мс, что указывает на нарушения вазомоторной функции эндотелия на уровне пальцевых артерий.

**Результаты ККС и ЛДФ ФП кожи у больных МСС и ИБС.** По данным ККС достоверных различий ПЗ и КК в группах МСС и ИБС по сравнению со здоровыми добровольцами не выявлено.

В то же время по данным ЛДФ у больных МСС по сравнению со здоровыми лицами выявлены нарушения всех трех тонус-формирующих механизмов, с преимущественным снижением Ам, свидетельствующим о повышении миогенного тонуса на уровне прекапиллярных артериол. Сходное уменьшение Ам отмечено также и в группе больных ИБС (Табл. 5).

**Таблица 5**

**Результаты ЛДФ у больных с МСС, ИБС и здоровых лиц**

Показатели	Группа МСС (n=43)	Здоровые (n=30)	Группа ИБС (n=31)	p (МСС/ здоровые)	p (ИБС/ здоровые)
<b>М (пф)</b>	4,3[2,8;5]	3,7[3,3;5]	4,7[3,2;7,3]	0,9	0,2
<b>σ (пф)</b>	0,4[0,3;0,6]	0,5[0,4;0,6]	0,5[0,3;0,6]	0,09	0,4
<b>Кv (%)</b>	10,9[8,8;15,1]	12,2[10,3;17,5]	10,5[7,6;13,5]	0,09	0,05
<b>Аэ (пф)</b>	0,18[0,13;0,23]	0,22[0,18;0,31]	0,21[0,14;0,27]	0,05	0,4
<b>Ан (пф)</b>	0,21[0,15;0,28]	0,24[0,21;0,34]	0,26[0,18;0,35]	0,07	0,8
<b>Ам (пф)</b>	0,15[0,1;0,21]	0,21[0,15;0,31]	0,13[0,1;0,18]	0,008	0,03
<b>Ав (пф)</b>	0,08[0,06;0,14]	0,07[0,05;0,09]	0,09[0,07;0,12]	0,1	0,02
<b>Ас (пф)</b>	0,11[0,08;0,16]	0,13[0,1;0,19]	0,12[0,06;0,19]	0,08	0,2

По данным ЛДФ ФП у больных МСС в сравнении со здоровыми добровольцами выявлено достоверное снижение ДМР в ТП, при нормальной констрикторной активности микрососудов (табл. 6).

В группе больных ИБС отмечалось достоверно более выраженное снижение ДМР при ТП и АО наряду с повышением констрикторной реакции при ВО, что

согласуется с результатами других исследований (Agarwal S.C. et al., Халепо О.В. и соавт.).

**Таблица 6**

**Результаты ЛДФ ФП у больных с МСС, ИБС и здоровых лиц**

Показатели	МСС (n=43)	Здоровые (n=30)	ИБС (n=31)	p (МСС/ здоровые)	p (ИБС/ здоровые)
$\Delta M$ ДП (%)	38[33;50]	44[36;51]	49[42;54]	0,3	0,2
$\Delta M$ ВО (%)	47[35;59]	47[44;59]	56[46;71]	0,6	0,03
$\Delta M$ ТП (%)	562[452;735]	621[430;679]	425[326;533]	0,8	0,003
$\Delta M$ ТП, абс	15,5[13,13;18,9]	18,3[14,9;21,3]	13,3[9,3;16,3]	0,03	0,00004
t (сек)	84[67;104]	67[41;93]	89[59;103]	0,08	0,09
A <sub>cmax</sub>	0,38[0,26;0,66]	0,82[0,49;1,06]	0,3[0,26;0,44]	0,00001	0,0001
A <sub>vmax</sub>	0,22[0,16;0,28]	0,25[0,21;0,34]	0,2[0,18;0,24]	0,05	0,01
$\Delta M$ ЭП (%)	577[337;790]	610[384;793]	445[332;680]	0,9	0,1
$\Delta M$ ЭП, абс	14,5[9,15;23,2]	15,9[12,2;21,6]	16,3[14;18,8]	0,5	0,8
$\Delta M$ АО (%)	395[295;524]	395[294;513]	319[250;417]	0,9	0,02
$\Delta M$ АО, абс	9,58[6,76;12,4]	11[7,4;14,2]	9,5[6,5;11,9]	0,1	0,1
БН	1,1[0,4;2]	1,4[1,1;1,6]	0,7[0,3;1,4]	0,1	0,01
t <sub>max</sub> (сек)	20[16;24]	22[18;32]	23[16;42]	0,1	0,9
t <sub>1/2</sub> (сек)	59[44;86]	59[41,5;73,5]	70[52;100]	0,5	0,05

**Сопоставление показателей, отражающих функциональную активность макро- и микрососудистого эндотелия у больных МСС.**

В группе больных МСС выявлена связь между показателями дилататорного микроциркуляторного резерва в ТП и ЭП по данным ЛДФ и показателем ПЗВД ПА (n=27, r=0,44; p=0,02 и n=27, r=0,45; p=0,02 соответственно), а также корреляции между t<sub>max</sub> и t<sub>1/2</sub> в АО при ЛДФ и показателем ПЗВД ПА (r=-0,39; p=0,04 и r=-0,47; p=0,01), что указывает на наличие у них системной эндотелиальной дисфункции.

**Сопоставление показателей периферического кровообращения и РМП у больных МСС.** Выявлена статистически значимая отрицательная связь между ПЗВД ПА и площадью стресс-индуцированной ишемии миокарда, и ишемическим дефицитом перфузии по данным ВЭМ-ОЭКТ (n=13, r=-0,64, p=0,02; и n=13, r=-0,63, p=0,02 соответственно). В подгруппе больных МСС с ПДП умеренной и выраженной степени по данным ВЭМ-ОЭКТ выявлена достоверная отрицательная корреляция между площадью стресс-индуцированной ишемии и ДМР по данным ЛДФ в пробе с АО (n=17, r=-0,57,



$p=0,02$ ) (рис. 2). Выявлены отрицательные корреляции ДМР, по данным ЛДФ кожи с ЭП, и показателями распространенности ишемии миокарда ( $n=17$ ,  $r=-0,65$ ,  $p=0,005$ ), общего дефицита перфузии ( $n=17$ ,  $r=-0,64$ ,  $p=0,006$ ), площади стресс-индуцированной ишемии ( $n=17$ ,  $r=-0,67$ ,  $p=0,003$ ) по данным ВЭМ-ОЭКТ, что указывает на возможный вклад нарушений сенсорной пептидергической иннервации в развитие микрососудистой дисфункции у больных МСС.

**Индивидуальный подбор ОМТ у пациентов с МСС.** По данным ОЛТ на основании совокупности показателей (клинического состояния, частоты приступов стенокардии и переносимости лечения), в качестве оптимальных препаратов был определен изосорбида 5-мононитрат у 4, никорандил – у 6, бисопролол – у 8, дилтиазем – у 7 и аминофиллин – у 2 из 27 пациентов с МСС.

**Результаты ЛДФ кожи по данным ОЛТ у больных МСС.** У больных МСС по данным ККС и ЛДФ отмечалось различное влияние антиангинальных препаратов на показатели МЦ в ОЛТ. Так, изосорбида 5-мононитрат ( $n=12$ ) продемонстрировал статистически значимое увеличение ДМР в пробе с АО. Прием никорандила ( $n=25$ ) приводил к увеличению количества резервных капилляров. Бисопролол ( $n=27$ ) достоверно увеличивал Ам, количество функционирующих и резервных капилляров. На фоне приема дилтиазема ( $n=27$ ) наблюдалось статистически значимое уменьшение Ан. Аминофиллин ( $n=20$ ) демонстрировал достоверное увеличение показателя перфузии М, Ам и количества функционирующих и резервных капилляров.

В 25(93%) случаев на фоне ОЛТ с препаратами, которые в дальнейшем были определены в качестве оптимальных в каждом индивидуальном случае, наблюдалась положительная динамика со стороны показателей МЦ по данным ЛДФ кожи.

**Результаты ККС и ЛДФ на фоне ОМТ у больных МСС.** К 4 неделе ОМТ по данным ЛДФ положительное влияние на динамику показателей МЦ определялось у 26(96%) из 27 больных МСС, а через 12 недель – у всех пациентов.

По данным ККС и ЛДФ кожи в группе больных МСС (n=27) через 4 недели ОМТ наблюдалось достоверное увеличение Ас, свидетельствующее о возрастании притока крови в МЦР, а к 12 неделе – увеличение Ам (указывающее на уменьшение миогенного тонуса прекапиллярных артериол), ДМР в АО пробе, а также количества функционирующих и резервных капилляров.

В связи с малочисленностью групп, образовавшихся при выборе ОМТ, не представлялось возможным произвести сравнительную оценку изолированного влияния каждого из 5 препаратов на показатели МЦ.

Для последующего анализа были выделены две подгруппы больных МСС. В 1-ю – вошли 12 больных, получавших один из препаратов преимущественно вазодилатирующего действия (эффект которых, предположительно, связан с коррекцией тонуса микрососудов) – изосорбида 5-мононитрат, никорандил и аминофиллин. 2-ю подгруппу составили 15 пациентов, получавших один из препаратов, преимущественно пульс-урежающего действия (эффект которых, связан со снижением метаболического запроса миокарда) – бисопролол и дилтиазем (табл. 7).

**Таблица 7**

**Динамика показателей МЦ на фоне ОМТ у больных МСС**

Показатели	Все МСС			Группа 1			Группа 2		
	Исх	4 нед	12 нед	Исх	4 нед	12 нед	Исх	4 нед	12 нед
<b>М (пф)</b>	4,4	4,6	4,7	4,9	5,6	4,8	4,4	3,5	4,1
<b>Аз (пф)</b>	0,18	0,19	0,22	0,16	0,29*	0,34**	0,19	0,19	0,18
<b>Ан (пф)</b>	0,22	0,2	0,29	0,19	0,19	0,31	0,26	0,2**	0,28
<b>Ам (пф)</b>	0,17	0,15	0,19**	0,16	0,23*	0,18	0,18	0,15	0,19
<b>Ав (пф)</b>	0,08	0,1	0,1	0,08	0,13	0,16*	0,12	0,09**	0,09
<b>Ас (пф)</b>	0,09	0,15**	0,11	0,09	0,17**	0,13	0,1	0,13	0,11
<b>ΔМ ДП (%)</b>	40	42	38	40	45	38	42	38	38
<b>ΔМ ВО (%)</b>	48	55	48	49	52	51	47	56	39
<b>ΔМ ТП (%)</b>	543	466	531	533	454	542	570	477	519
<b>ΔМ ТП (абс)</b>	15,2	14,7	16,7	16,3	13,7**	16,2	15,1	15,6	17,1
<b>ΔМ ЭП (%)</b>	500	493	636	571	590	741	488	484	629
<b>ΔМ АО (%)</b>	341	361	340	366	409	373	341	314	318
<b>ΔМ АО (абс)</b>	8,1	10,9*	12,1**	8,6	10,5	13	7,6	12,2**	12,1
<b>ПЗ</b>	107	115	117**	100	121	121*	109	110	115
<b>КК0</b>	17	18	22**	17	18	17	17	17	22**
<b>КК1</b>	19	19	23**	19	19	20	17	19	24**

Примечание: \*\*-  $p < 0,05$ ; \*-  $0,05 < p < 0,09$  при сравнении со значениями до начала терапии.

В 1 подгруппе через 12 недель отмечалось выраженное увеличение Аэ, свидетельствующее об улучшении функции эндотелия, на фоне прироста Ав и ПЗ. Во 2 подгруппе статистически значимого влияния на тонус-формирующие механизмы и реактивность микрососудов по данным ЛДФ не получено, однако, выявлено увеличение числа функционирующих и резервных капилляров.

**Результаты нагрузочных проб через 12 недель ОМТ у больных МСС.**

Через 12 недель ОМТ у больных МСС (n=22) наблюдается достоверное уменьшение частоты регистрации эпизодов депрессии сегмента ST на ЭКГ, увеличение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение ФК стенокардии (рис.1).

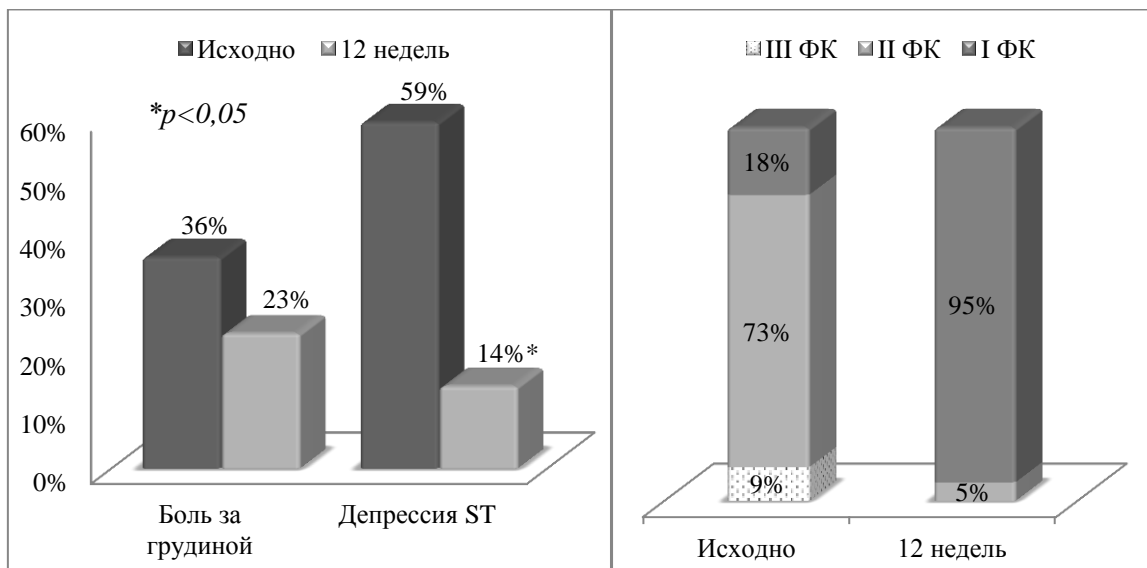


Рис. 1. Динамика толерантности к физическим нагрузкам через 12 недель ОМТ у больных МСС.

**Динамика качества жизни больных МСС по данным Сиэттлского опросника.** У больных с МСС на фоне ОМТ наблюдалось достоверное улучшение качества жизни по всем шкалам опросника (табл. 8).

Таблица 8

**Динамика качества жизни больных МСС по данным  
опросника SAQ на фоне ОМТ**

Шкалы опросника	исходно	4 нед	р	12 нед	Р
«ограничения физ. нагрузок», %	49[42;64]	58[47;71]	0,026	64[49;73]	0,006
«стабильности приступов», %	50[25;75]	100[75;100]	0,00006	100[100;100]	0,00006
«частоты приступов», %	70[60;80]	80[60;90]	0,003	90[80;100]	0,0002
«удовлетворенности лечением», %	60[46;75]	89[76;95]	0,00001	89[76;95]	0,00003
«отношения к болезни», %	33[17;42]	58[42;75]	0,00002	75[50;83]	0,00002

**Выводы.**

1) У 80% больных с микрососудистой стенокардией по данным ОЭКТ миокарда с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ, выполненной в сочетании с фармакологической вазодилататорной пробой с аденозинтрифосфатом натрия, выявляется снижение резерва миокардиальной перфузии.

2) В группе больных МСС, по сравнению со здоровыми лицами, по данным ЛДФ кожи выявлены расстройства эндотелиального и миогенного механизмов модуляции кровотока, а также снижение дилататорного микроциркуляторного резерва в тепловой пробе, являющиеся отражением микрососудистой эндотелиальной дисфункции.

3) Выявлена зависимость между показателем поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии и дилататорным микроциркуляторным резервом по данным ЛДФ кожи с тепловой, электростимуляционной пробами и пробой с артериальной окклюзией у больных микрососудистой стенокардией.

4) У больных ИБС на фоне атеросклероза КА по данным ЛДФ кожи выявлены более выраженные расстройства миогенного механизма модуляции кровотока и снижение дилататорного микроциркуляторного резерва в тепловой пробе и пробе с артериальной окклюзией, по сравнению с группой больных микрососудистой стенокардией и здоровыми лицами.

5) Выявлена зависимость между показателями, характеризующими выраженность и распространенность переходящих дефектов перфузии по данным ОЭКТ миокарда в сочетании с ВЭМ-пробой, и поток-зависимой вазодилатацией

плечевой артерии, а также дилататорным микроциркуляторным резервом по данным ЛДФ кожи с электростимуляционной пробой и пробой с артериальной окклюзией.

6) У 93% больных с МСС препараты, подобранные в качестве оптимальных, на основании совокупной клинической эффективности в острых лекарственных тестах, оказывали наиболее положительное влияние на динамику показателей микроциркуляции по данным ЛДФ кожи.

7) Оптимальная медикаментозная терапия, подобранная больным МСС в острых лекарственных тестах с изосорбида 5-мононитратом, никорандилом, бисопрололом, дилтиаземом и амилофиллином, через 12 недель приводила к улучшению качества жизни, толерантности к физическим нагрузкам и функционального состояния микроциркуляторного русла по данным ККС и ЛДФ кожи.

#### **Практические рекомендации.**

У больных МСС в целях верификации ишемии миокарда и оценки резерва миокардиальной перфузии, наряду с ВЭМ-ОЭКТ, рекомендуется применять ОЭКТ в сочетании с фармакологической вазодилататорной пробой с АТФ, что позволяет дополнительно у части больных (17%) подтвердить наличие преходящей ишемии миокарда. АТФ-ОЭКТ следует применять при неинформативности ВЭМ-ОЭКТ или невозможности ее проведения.

У больных МСС с целью подбора оптимальной медикаментозной терапии в острых лекарственных тестах рекомендуется метод ЛДФ в сочетании с функциональными пробами наряду с оценкой совокупной клинической эффективности.

#### **Публикации по теме диссертации.**

1. Карпова И.Е., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н., Сергиенко В.Б., Карпов Ю.А. «Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца». Кардиология, №2, 2013, с.91-96.

2. Карпова И.Е., Соболева Г.Н., Самойленко Л.Е., Карпов Ю.А. «Современные методы диагностики ишемии миокарда у больных кардиальным синдромом X». Кардиологический вестник, №2, 2013, с.57-60.

3. Карпова И.Е., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н., Сергиенко В.Б., Карпов Ю.А. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных с микроваскулярной стенокардией. Кардиология, №7, 2014, с.4-8.

4. Соболева Г.Н., Самойленко Л.Е., Карпова И.Е., Карпов Ю.А., Сергиенко В.Б. Патент на изобретение «Способ диагностики ишемии миокарда у больных кардиальным синдромом X». №2502461 от 27.12.2013 г.

5. Соболева Г.Н., Самойленко Л.Е., Карпова И.Е., Сергиенко В.Б., Карпов Ю.А. Как поставить трудный диагноз «Микроваскулярной стенокардии»: фармакологический тест с аденозинтрифосфатом. Тезисы VIII Национального конгресса терапевтов, 2013 г. Материалы VIII Национального конгресса терапевтов. М.: ООО «Бионика Медиа», 2013. с.263-264.

6. L.E. Samoylenko, G.N. Soboleva, I.E. Karpova, A.N. Rogoza, J.A. Karpov, V.B. Sergienko. Adenosine triphosphate stress  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI single-photon emission computed tomography in the diagnosis of cardiac syndrome X. 26 th European Association of Nuclear Medicine Congress, 2013, Lyon, France. P549. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Volume 40, Issue 2 Suppl., October 2013.

7. G. Soboleva, A. Fedorovich, I. Karpova, A. Rogoza, Yu. Karpov. Laser Doppler-assessed cutaneous microvascular function in cardiac syndrome X patients. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands. P5525. European Heart Journal 2013, Volume 34 Issue Suppl. 1, p.1018.

8. G.N. Soboleva, I.E. Karpova, A.A. Fedorovich, A.N. Rogoza, Y.A. Karpov. Effect of rosuvastatin treatment on skin microvascular function in patients with coronary artery diseases assessed by laser Doppler flowmetry. ESC Congress 2014, Barcelona, Spain. P1710. European Heart Journal 2014, Volume 35 Issue Suppl. 1, p.323.

9. I.E. Karpova, G.N. Soboleva, A.A. Fedorovich, A.N. Rogoza, Y.A. Karpov. State tone regulatory mechanisms at the level of the microcirculation detected by laser

Doppler flowmetry in patients with microvascular angina. ESC Congress 2014, Barcelona, Spain. 6616. European Heart Journal 2014, Volume 35 Issue Suppl. 1, p.1199.

10. I.E. Karpova, L.E. Samoylenko, G.N. Soboleva, V.B. Sergienko, Y.A. Karpov.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT with intravenous infusion of adenosine triphosphate in assessment of myocardial perfusion reserve in patients with microvascular angina. 27 th European Association of Nuclear Medicine Congress, 2014, Gothenburg, Sweden. P863. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Volume 41, Issue 2 Suppl., October 2014.

11. I.E. Karpova, G.N. Soboleva, A.A. Fedorovich, A.N. Rogoza, Y.A. Karpov. State tone regulatory mechanisms at the level of microcirculation in patients with coronary artery disease. 83rd European Atherosclerosis Society Congress Glasgow, UK, March 22-25, 2015.

## Список сокращений.

МСС – микрососудистая стенокардия  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
КА – коронарные артерии  
КАГ – коронарная ангиография  
ФК – функциональный класс  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
АГ – артериальная гипертония  
СД – сахарный диабет  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
АД – артериальное давление  
ДМР – дилататорный микроциркуляторный резерв  
АV-блокада – атриовентрикулярная блокада  
ЭКГ – электрокардиография  
ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография  
РФП – радиофармпрепарат  
<sup>99m</sup>Tc-MIBI(МИБИ) – метокси-изобутил-изонитрил, меченный технецием  
АТФ – аденозинтрифосфат натрия  
АТФ-ОЭКТ – ОЭКТ в сочетании с фармакологической пробой с АТФ  
ВЭМ – велоэргометрическая проба  
ВЭМ-ОЭКТ – ОЭКТ в сочетании с ВЭМ-пробой  
РМП – резерв миокардиальной перфузии  
МЦ – микроциркуляция  
МЦР – микроциркуляторное русло  
ЛДФ ФП – лазерная доплеровская флоуметрия с функциональными пробами  
ККС – компьютерная капилляроскопия  
УЗт РГ – ультразвуковой тест с реактивной гиперемией  
ФПГ – фотоплетизмография  
SAQ – Сиэттлский опросник качества жизни у больных со стабильной стенокардией (Seattle Angina Questionnaire)  
ОЛТ – острые лекарственные тесты  
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия