

Перфузия миокарда левого желудочка у больных с гиперхолестеринемией на фоне терапии статинами

И. В. Сергиенко, Л. А. Мартиросян

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

Абстракт

Цель: изучить влияние терапии статинами на перфузию миокарда, оцененную методом однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) с ^{99m}Tc -МИБИ, у асимптомных пациентов с выраженной гиперхолестеринемией (ГХС).

Материалы и методы: в исследование включено 60 пациентов с уровнем общего холестерина более 7,5 ммоль/л и/или холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) более 4,9 ммоль/л, без клинических признаков ИБС. Всем пациентам, а также 20 здоровым добровольцам, выполнена ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ по протоколу покой/нагрузка, с КТ-коррекцией поглощения. Рассчитывали стандартные количественные показатели перфузии, а также два новых параметра для оценки тяжести дефекта (*sever*) и неравномерности (*obet*) включения радиофармпрепарата (РФП) в миокард ЛЖ. Оценивалась динамика начальных нарушений и неравномерности перфузии у пациентов, принимавших статины в течение 1 года, по сравнению некомплаентными пациентами.

Результаты: количественная оценка начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда левого желудочка по данным ОЭКТ с помощью предложенных параметров *sever* и *obet* в большей мере, чем стандартные параметры, отражает экспертную визуальную интерпретацию результатов ОЭКТ миокарда. У пациентов с ГХС визуально отмечается более выраженная неравномерность включения РФП в миокард ЛЖ, по сравнению с контрольной группой, $\text{Rest } obet = 6,5 \pm 1,2$ и $5,9 \pm 0,9$, соответственно, $p < 0,01$. Имеется положительная корреляция $\text{Rest } sever$ и *obet* с уровнем ОХС и ХС ЛНП ($r = 0,33$, $p < 0,01$; $r = 0,37$, $p < 0,01$; $r = 0,29$, $p = 0,02$; $r = 0,32$, $p = 0,01$, соответственно). Связей количественных показателей неравномерности перфузии с уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности и ТГ не выявлено. В группе пациентов, принимавших статины, визуальное ухудшение перфузии миокарда ЛЖ отмечалось в 18% случаев, в группе некомплаентных – у 35%, изменение параметра *stress obet* составило $-0,2 \pm 1,6$ и $0,7 \pm 1,6$, соответственно ($p = 0,05$).

Заключение: у пациентов с выраженной ГХС визуально отмечаются начальные нарушения или неравномерность перфузии миокарда, которые можно количественно оценить с помощью параметров *sever* и *obet*. На фоне терапии статинами отмечается менее выраженное усугубление нарушений перфузии, чем у некомплаентных пациентов.

Ключевые слова: ОЭКТ, перфузия миокарда, гиперхолестеринемия, статины, количественные методы.

Left ventricular myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia during statin therapy

I. V. Sergienko, L. A. Martirosyan

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

Aim: to evaluate the effect of statin therapy on myocardial perfusion assessed with single-photon emission computed tomography (SPECT) with ^{99m}Tc -MIBI in asymptomatic patients with severe hypercholesterolemia (HCh).

Materials and Methods: the study included 60 patients with total cholesterol levels > 7.5 mmol/L and/or

LDL cholesterol > 4.9 mmol/L, without clinical signs of ischemic heart disease. All patients, as well as 20 healthy volunteers, underwent myocardial ^{99m}Tc -MIBI rest/stress SPECT with CT-attenuation correction. Standard quantitative perfusion parameters (rest/stress/reversibility extents, SRS, SSS, SDS) were evaluated, as well as two new parameters of perfusion defects severity (*osev*) or heterogeneity (*ohet*). The dynamics of initial perfusion impairments and inhomogeneity in patients, receiving statin for 1 year, was compared with noncompliant patients.

Results: quantitative assessment of initial impairments and inhomogeneity of left ventricular myocardial perfusion with SPECT using proposed *osev* and *ohet* parameters reflects expert visual interpretation better than standard parameters. Patients with HCh demonstrate more severe inhomogeneity of MIBI uptake in the LV myocardium, compared with the control group, Rest *ohet* = $6,5 \pm 1,2$ and $5,9 \pm 0,9$, respectively, $p < 0,01$). Positive correlation between Rest *osev*/*ohet* was observed with TCh/LDL-C levels ($r = 0,33$, $p < 0,01$; $r = 0,37$; $p < 0,01$; $r = 0,29$; $p = 0,02$; $r = 0,32$; $p = 0,01$). Connections of perfusion quantitative parameters with HDL-C/TG were not revealed. In compliant group of patients, visual deterioration of LV myocardial perfusion was noted in 18% of cases, in noncompliant group – in 35%, delta of stress *ohet* parameter was $-0,2 \pm 1,6$ and $0,7 \pm 1,6$, respectively ($p = 0,05$).

Conclusion: in patients with severe hypercholesterolemia initial myocardial perfusion impairments or inhomogeneous perfusion is visually observed, which can be quantified using *osev* and *ohet* parameters. Statin therapy provides less pronounced worsening of initial perfusion impairments than in noncompliant patients.

Keywords: SPECT, myocardial perfusion, hypercholesterolemia, statins, quantitative methods.

Введение

Лидирующее место в структуре смертности населения в мире занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Наиболее значимым фактором риска развития данного заболевания являются дислипидемии, преимущественно гиперхолестеринемия [1]. Нарушения липидного обмена оказывают влияние не только на формирование и дестабилизацию атеросклеротической бляшки (АСБ), но и на микроциркуляцию миокарда. В настоящее время гиперлипидемии рассматриваются в качестве одного из факторов развития эндотелиальной дисфункции гладкомышечных клеток и, следовательно, микрососудистой дисфункции, как при наличии, так и при отсутствии обструктивного поражения коронарного русла.

Известен факт стабилизации атеросклеротических бляшек и замедления их роста на фоне терапии статинами. При этом в большинстве случаев указанные процессы происходят при достижении целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [2]. Показаны плейотропные эффекты статинов, которые потенциально могут положительно влиять на перфузию миокарда.

В современной практике для оценки клеточной перфузии миокарда широко применяется метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда [3]. Метод основан на оценке распределения внутривенно введенного радиофармпрепарата (РФП), тропного к неповрежденным кардиомиоцитам пропорционально коронарному кровотоку [4]. Выполнение исследования в сочетании с различными нагрузочными пробами

позволяет оценить стабильные и преходящие нарушения кровоснабжения (стресс-индуцированная преходящая ишемия) миокарда на клеточном уровне [5]. Метод является полуколичественным и безопасным, его высокая воспроизводимость позволяет выполнять его не только в диагностических целях, но и для оценки эффекта терапии и прогноза [4, 6]. В ряде работ, в том числе на больших выборках ($n = 2203$) [7] показана возможность стратификации риска на основе подсчета количественных параметров перфузии, отражающих площадь и объем зон поражения миокарда при перфузионной ОЭКТ: SRS, SSS и SDS (Summed Rest, Stress, Difference Score) [8]. По результатам этих исследований, при увеличении SSS более 13 баллов у больных ИБС в течение двух лет, риск летального исхода достигает 2,9%, а при наличии ИМ – 4,2% [7].

В связи с постоянным техническим развитием детектирующей системы ОЭК-томографов, происходит увеличение разрешающей способности и чувствительности метода. При совмещении однофотонного и рентгеновского компьютерного томографов, появляется возможность выполнять одновременно анатомическую визуализацию миокарда, коронарных артерий и проводить радионуклидную оценку перфузии ЛЖ [9]. КТ-подсистема также позволяет выполнять коррекцию поглощения излучения (attenuation correction, AC) от радионуклида тканями пациента, что позволило значительно уменьшить число ложноположительных результатов исследований [10–12].

Расширение возможностей метода перфузионной ОЭКТ миокарда позволяет постепенно выходить за рамки его обычной сферы применения [13]. Так,

в последнее время получены данные о возможностях метода в выявлении небольших по объему изменений перфузии миокарда, которые могут быть проявлением в том числе и некоронарогенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. К таким заболеваниям следует отнести ревматоидный артрит, артериальную гипертензию, миокардиты, кардиомиопатии, легочную гипертензию [14–16]. В то же время, такие начальные изменения перфузии миокарда могут быть и ранним признаком начальной ишемической болезни сердца. Известны работы, посвященные визуализации нарушений перфузии миокарда ЛЖ при кардиальном синдроме Х [17], нестенозирующем атеросклерозе коронарных артерий [18]. Таким образом, в процессе развития методов радионуклидной визуализации, а также с учетом острой потребности в максимально ранней диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы, возникает большой интерес в исследовании перфузии миокарда у лиц с наличием факторов риска ИБС, но без клинической симптоматики и каких-либо инструментальных данных за наличие ИБС, в том числе при отрицательных результатах нагрузочных ЭКГ-проб. Перфузионная сцинтиграфия миокарда позволяет выявлять нарушения перфузии у пациентов с сочетанием нарушений липидного профиля и диабетом 2 типа [19], системной красной волчанкой [20]. Также показаны возможности метода в оценке изменений перфузии миокарда на фоне гиполипидемической терапии у больных ИБС [21]. Все эти ситуации так или иначе отражают нарушения коронарной микроциркуляции, которая, в свою очередь, тесно связана с эндотелиальной дисфункцией. Для выявления подобных начальных нарушений перфузии в нашем отделе были разработаны и внедрены новые количественные параметры (индекс тяжести нарушений перфузии σ_{sev} и индекс неоднородности перфузии σ_{het}), которые показали более высокую чувствительность в разграничении нормальной, неравномерной и умеренно нарушенной перфузии миокарда ЛЖ [22–25]. С учетом этого, представляется актуальным оценить влияние терапии статинами на перфузию миокарда, оцененную современным радионуклидным методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, у пациентов с выраженной гиперлипидемией.

Цель исследования.

Изучить влияние терапии статинами на перфузию миокарда, оцененную методом ОЭКТ с $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ, у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией.

Материал и методы

В исследование включено 60 пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС), т.е. лиц с уровнем ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л,

мужчин и женщин в возрасте старше 18 лет, с подписанным информированным согласием пациента. Исследование проведено как открытое, одноцентровое, состоящее из двух основных визитов. У всех обследуемых в рамках первого визита проводили сбор анамнеза, оценку факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, измерение показателей липидного профиля, эхокардиографическое исследование, перфузионную однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) с $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ по протоколу покой/нагрузка. Для валидации количественных параметров нарушений перфузии миокарда по данным перфузионной ОЭКТ у больных ГХС в исследование была введена группа контроля «Норма». В данную группу были включены 20 пациентов РКНПК (из базы данных отдела радионуклидной диагностики) с подозрением на ИБС, у которых был получен отрицательный результат нагрузочной пробы и нормальный результат перфузионной ОЭКТ миокарда с $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ, и, таким образом, диагноз ИБС был исключен. У этих пациентов также не было выявлено иных сердечно-сосудистых, онкологических, метаболических и других соматических заболеваний. Общая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

По результатам клинического обследования при первом визите, после выполнения инструментальных исследований, всем пациентам с ГХС был назначен розувастатин в дозе 10, 20 или 40 мг/сут. Терапию начинали с дозы 10 мг/сут, через 4–6 недель проводили контроль липидного профиля. При недостижении целевого уровня ХС ЛНП ($\leq 1,8$ ммоль/л для пациентов очень высокого риска и $\leq 2,6$ ммоль/л для пациентов высокого риска), доза розувастатина удваивалась и назначался новый визит через 4–6 недель. Во всех случаях через 1 месяц после визита 1 у всех пациентов проводили биохимический анализ крови амбулаторно. На основании показателей липидного профиля, уровня трансаминаз и креатининкиназы, в случае необходимости, проводилась коррекция гиполипидемической терапии.

Через 1 год после визита 1 (среднее время наблюдения составило $11,7 \pm 0,6$ мес.) пациенты посредством телефонного опроса и/или электронных писем вызывались повторно. Из 60 пациентов, 13 отказались от второго визита. Оставшимся 47 пациентам в рамках визита 2 были измерены показатели липидного профиля, проведена перфузионная ОЭКТ с $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ по протоколу покой/нагрузка. При этом, по данным опроса, 27 пациентов принимали розувастатин согласно инструкции, 20 – нерегулярно или не принимали совсем. Таким образом, при визите 2 были сформированы две группы комплаентности: К+ и К–, соответственно. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

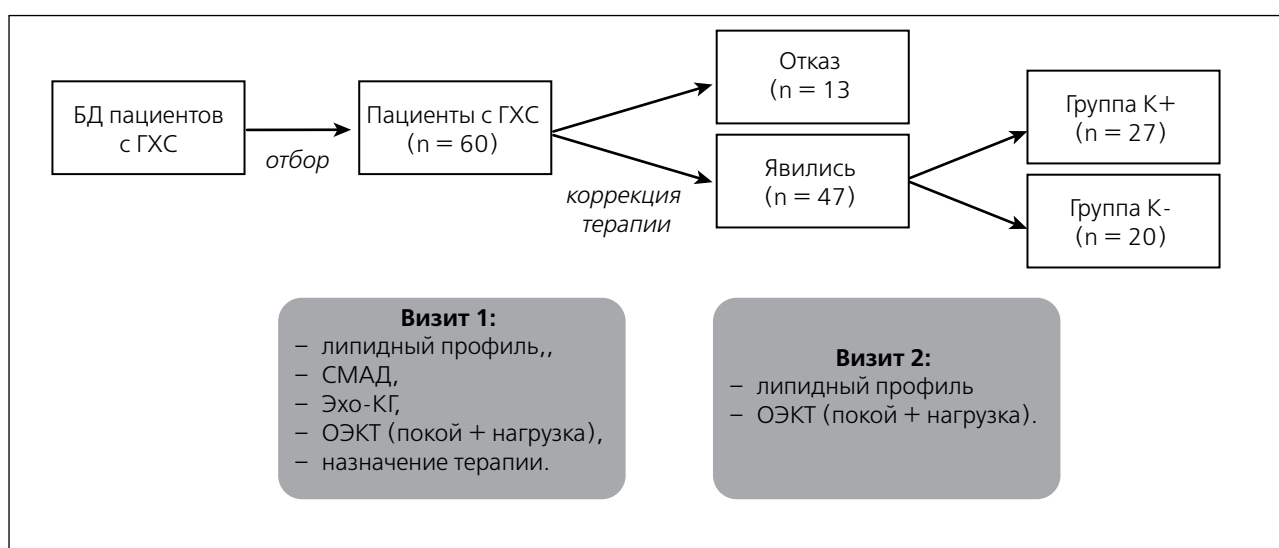
Перфузионную ОЭКТ миокарда с внутривенным введением $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ активностью 370–555 МБк выполняли на двухдетекторном ОЭК-томографе Philips BrightView XCT с ЭКГ-синхронизацией

**Таблица 1.** Клиническая характеристика обследованных пациентов (GLM)

Показатели	Группа		p*, фактор		
	ГХС (n = 60)	Норма (n = 20)	Группа	Пол	Группа×Пол
Мужчины	35 (58%)	14 (70%)	0,43	–	–
Отяг. сем. анамнез	51 (85%)	10 (50%)	<0,01	0,60	0,59
Возраст, лет	45 ± 9	45 ± 11	0,42	0,15	0,27
ИМТ, кг/м²	28,8 ± 4,2	26,7 ± 5,8	0,03	0,24	0,12
САД, мм рт.ст.	130 ± 14	135 ± 16	0,65	0,20	0,06
ДАД, мм рт.ст.	85 ± 10	81 ± 20	0,05	0,03	0,03
ОХС, ммоль/л	8,3 ± 1,3	5,4 ± 0,9	<0,001	0,40	0,06
ХС ЛНП, ммоль/л	5,8 ± 1,2	3,4 ± 0,6	<0,001	0,68	0,04
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,2	0,57	0,05	0,78
ТГ, ммоль/л	2,4 ± 0,9	1,6 ± 0,9	<0,01	0,93	0,63

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП (ЛВП) – холестерин липопротеидов низкой (высокой) плотности, ТГ – триглицериды.

* Общая линейная модель.

Рис. 1. Дизайн исследования

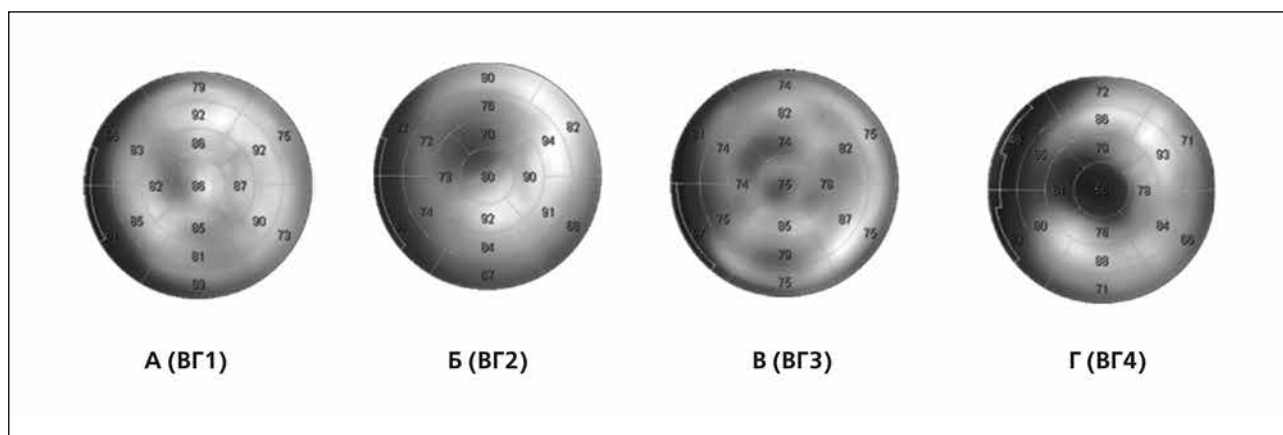
Примечание: ГХС – гиперхолестеринемия, СМАД – суточный мониторинг артериального давления, ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

и КТ-коррекцией поглощения излучения (attenuation correction – AC), в покое и в сочетании с физической нагрузкой (на велоэргометре), по стандартному однодневному или двухдневному протоколу [4]. Суммарная эффективная доза облучения пациента при двухдневном протоколе не превышала 6,2 мЗв, однодневном – 9,2 мЗв. В результате получали полярные карты перфузии ЛЖ в покое и после нагрузки (с коррекцией поглощения – AC, и без коррекции – nAC).

Анализ результатов ОЭКТ миокарда проводился в несколько этапов:

1. Установление межоператорской согласованности визуальной интерпретации результатов исследования выполнялось по стандартному протоколу “Согласия методика/наблюдатель” [26]. Изображения анализировались двумя опытными врачами-специалистами по ядерной кардиологии, в результате чего были установлены и согласо-

Рис. 2. Варианты распределения РФП в миокарде в норме и при начальных нарушениях перфузии (А, Б, В), а также при наличии достоверного дефекта (Г)



ваны визуальные критерии оценки результатов исследования: рис. 2А трактовался как «норма» (визуальная группа ВГ 1), рис. 2Б – как «ложная неравномерность» (вызванная, вероятнее всего, артефактами изображения, группа ВГ 2), рис. 2В – как «истинная неравномерность» (мозаичность, группа ВГ 3), рис. 2Г – как «достоверный дефект перфузии» (абнормальный результат, группа ВГ 4).

2. Расчет стандартных параметров нарушений перфузии: распространенности дефектов перфузии в покое (Rest Extent) и после нагрузочной пробы (Stress Extent), интегральных показатели тяжести поражения миокарда SRS, SSS, SDS, TPD.

3. Расчет экспериментальных количественных параметров оценки начальных нарушений перфузии – $\text{Rest/Stress } \sigma_{\text{sev}}/\sigma_{\text{het}}$ [22–25].

Статистическая обработка

С учетом мультипараметрического дизайна исследования, статистический анализ данных проводился в рамках общей линейной модели (GLM), включая семейства методов дисперсионного (ANOVA, MANOVA, включая повторные измерения) и регрессионного (бинарного логистического и множественного) анализа. С целью дополнительного контроля количественные данные также обрабатывались непараметрическими методами. Для сравнения независимых групп использовался U-тест Манна-Уитни. Категориальные данные в группах представлены долями категорий (%). При сравнении бинарных и номинальных данных использовался точный критерий Фишера и критерий χ^2 . При анализе воспроизводимости методики использовался линейный критерий κ_w Коэна. При уровне значимости $p < 0.05$ межгрупповые различия трактовались как достоверные, $0.05 < p < 0.1$ – как тенденция. Обработка данных выполнялась с использованием программных пакетов IBM SPSS 23 и MedCalc 15.8.

Результаты и обсуждение

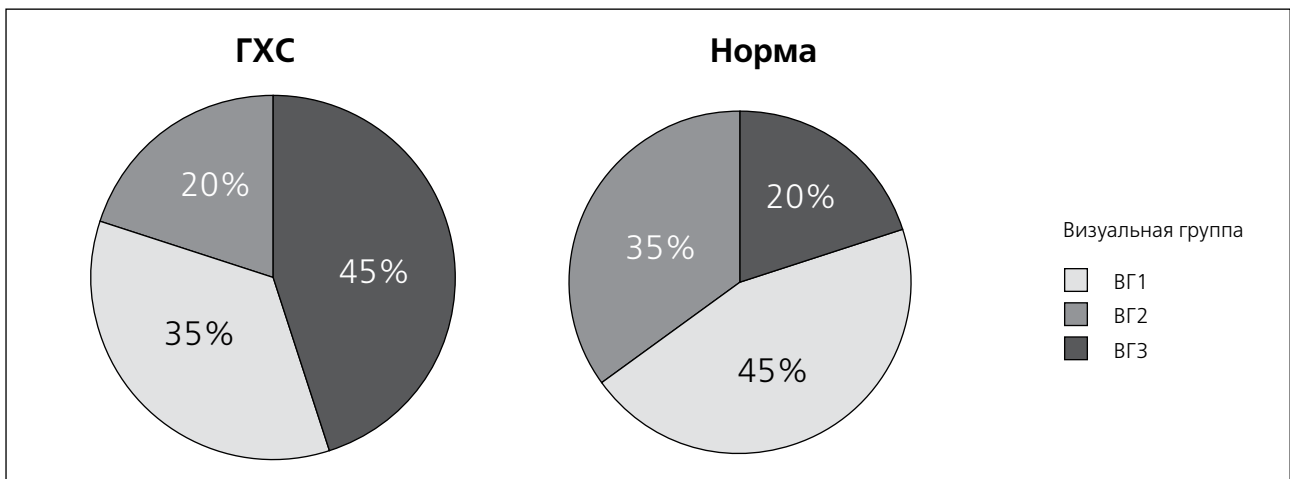
У больных ГХС, включенных в исследование, не было жалоб или каких-либо симптомов. По данным Эхо-КГ в основной группе не было выявлено нарушений сократимости ЛЖ, ФВ ЛЖ составила $71 \pm 10\%$. Из 60 пациентов результат нагрузочной пробы у 51 (85%) был трактован как отрицательный, у 6 (10%) – как недостоверный, у 3 (5%) – как положительный. Всем трем пациентам с положительной нагрузочной пробой была выполнена коронарография, которая продемонстрировала отсутствие значимых поражений коронарных артерий, то есть результат пробы был расценен как ложноположительный. Толерантность к физической нагрузке у больных ГХС была меньше, чем в группе нормы ($p = 0,07$).

В результате выполнения протокола «Согласия методика/наблюдатель», на этапе «Исследование» было получено значение $\kappa = 0,92$, что означает высокий уровень межоператорского согласия в визуальной трактовке начальных нарушений и неравномерности перфузии миокарда по данным ОЭКТ.

Был выполнен анализ возможностей новых количественных параметров в разграничении визуальных групп, в сравнении со стандартными параметрами. Все показатели продемонстрировали способность к разграничению ВГ 1, 2 и 3 от ВГ 4 (т.е. разделению «нормы» и «патологии»). В то же время, ни один из параметров не смог продемонстрировать достоверное разграничение одновременно всех пар визуальных групп «вариантов нормы»: 1–2, 2–3 и 1–3. Тем не менее, только $\text{Rest } \sigma_{\text{sev}}$ достоверно различался в ВГ 1 и 2. σ_{sev} и σ_{het} , наряду с Rest Extent и SSS, достоверно различались в ВГ 1 и 3. Также отмечается, что показатели Rev. Extent и SDS, отражающие не непосредственные нарушения перфузии, а их изменение при нагрузочной пробе, были достоверно выше в ВГ 3 и у мужчин.

По результатам визуальной оценки, 45% па-

Рис. 3. Распределение вариантов неравномерности перфузии миокарда по данным ОЭКТ в группах ГХС и Нормы



Примечание: ГХС – гиперхолестеринемия.

Рис. 4. Значения $\text{Rest } \sigma_{\text{het}}$ в группах пациентов ГХС и Нормы

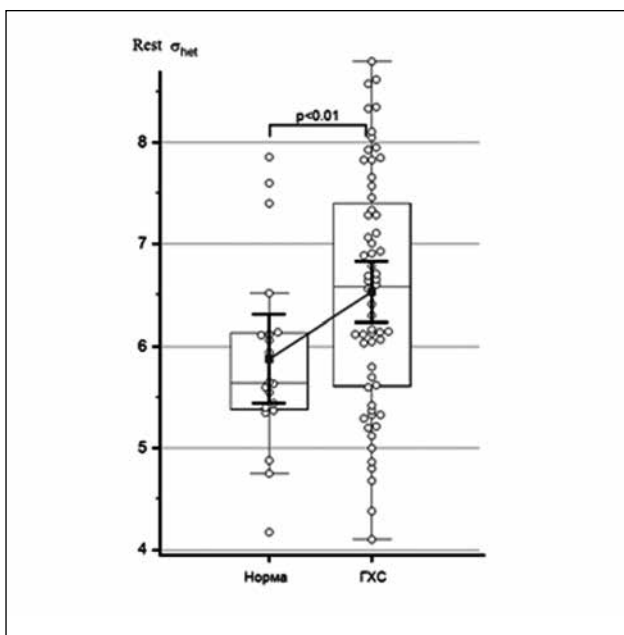
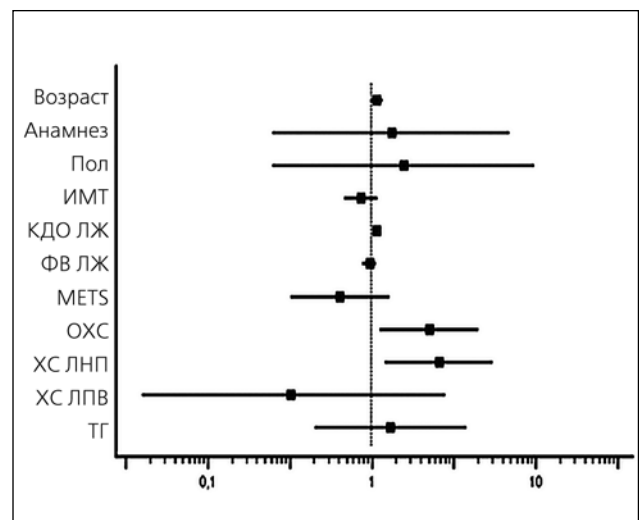


Рис. 5. Лог-регрессионный анализ предикторов неравномерности перфузии миокарда



Примечание: ИМТ – индекс массы тела, КДО – конечный диастолический объем.

циентов с ГХС имели неравномерную перфузию миокарда (ВГ3, рис. 3), чаще, чем в группе нормы ($p=0,07$).

Среди всех количественных параметров только параметр $\text{Rest } \sigma_{\text{het}}$ достоверно различается между группами ГХС и Нормы ($6,5 \pm 1,2$ и $5,9 \pm 0,9$, соответственно, $p < 0,01$, рис. 4). Другие параметры не демонстрируют различий между группами. Более того, некоторые из стандартных параметров парадоксально имеют более высокие (худшие) значения в группе Нормы, а также зависят от пола: у мужчин они указывают на более выраженные нарушения перфузии (в т.ч. переходящие).

Для выявления независимых факторов, влияю-

щих на визуальное восприятие результатов ОЭКТ, выполнен логистический регрессионный анализ всех факторов, включенных в исследование. Достоверными независимыми предикторами появления визуальной неоднородности перфузии миокарда, оказались только КДО ЛЖ, измеренный методом С-ОЭКТ (ОШ = 1,07; 95%-ДИ: 1,02–1,13; $p=0,01$), уровень ОХС (ОШ=2,24, 95%-ДИ: 1,12–4,48, $p=0,02$) и ХС ЛНП (ОШ=2,57, 95%-ДИ: 1,20–5,49; $p=0,01$, рис. 5). Имеется связь $\text{rest } \sigma_{\text{het}}$ с ОХС и ХС ЛНП как у мужчин, так и у женщин, в то время как аналогичных связей у стандартных параметров либо не выявляется, либо они выявляются только у мужчин.

Рис. 6. Распределение вариантов динамики перфузии миокарда по данным ОЭКТ в подгруппах пациентов по комплаентности к терапии статинами

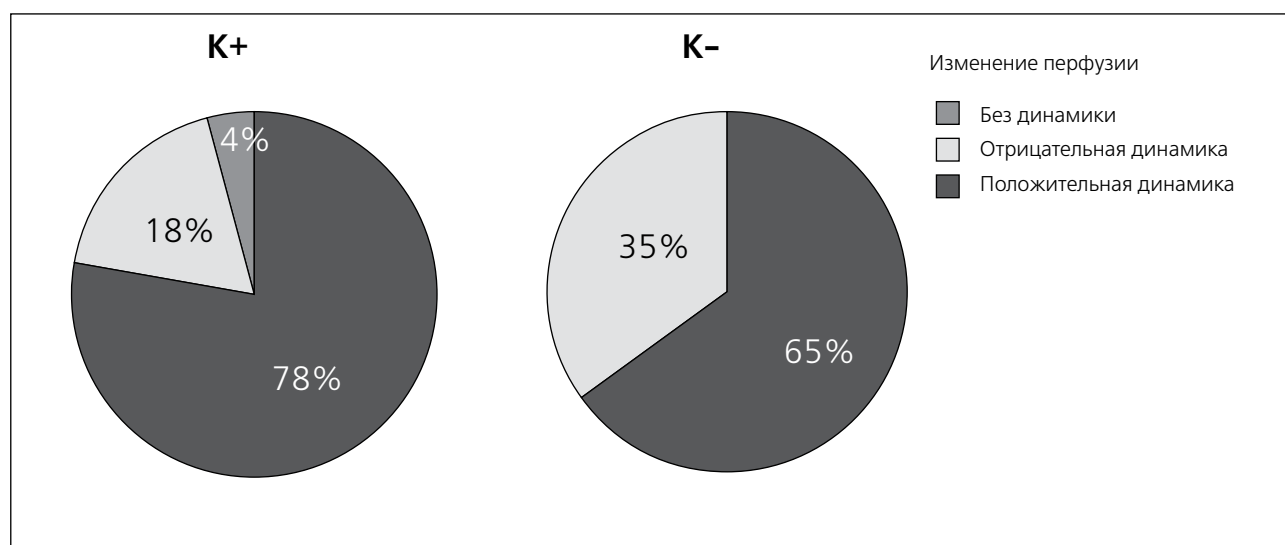
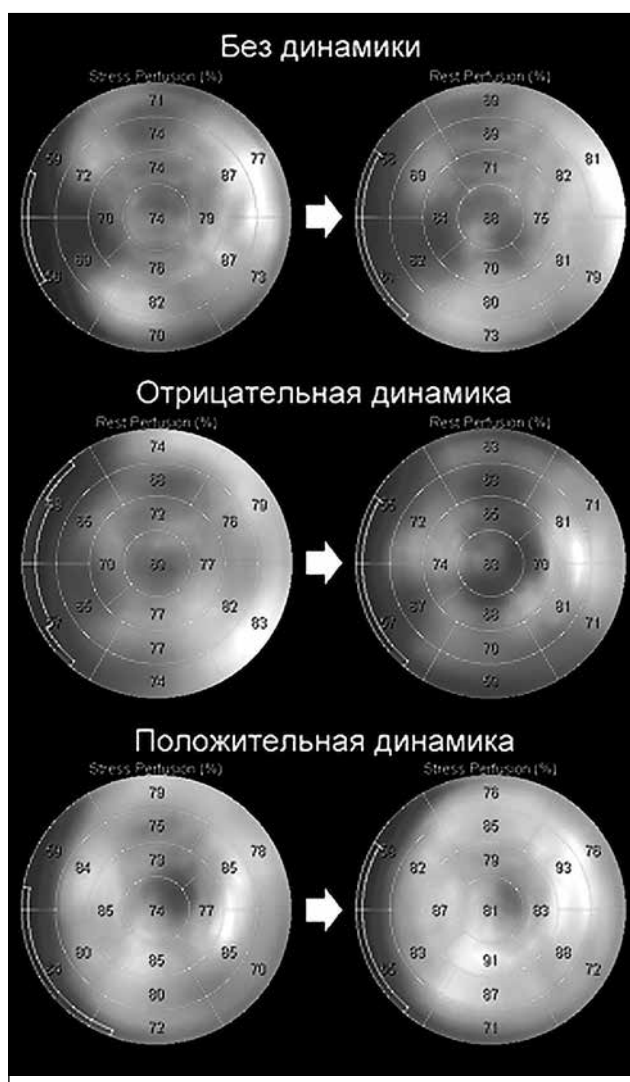


Рис. 7. Визуальная картина вариантов динамики перфузии миокарда по данным ОЭКТ

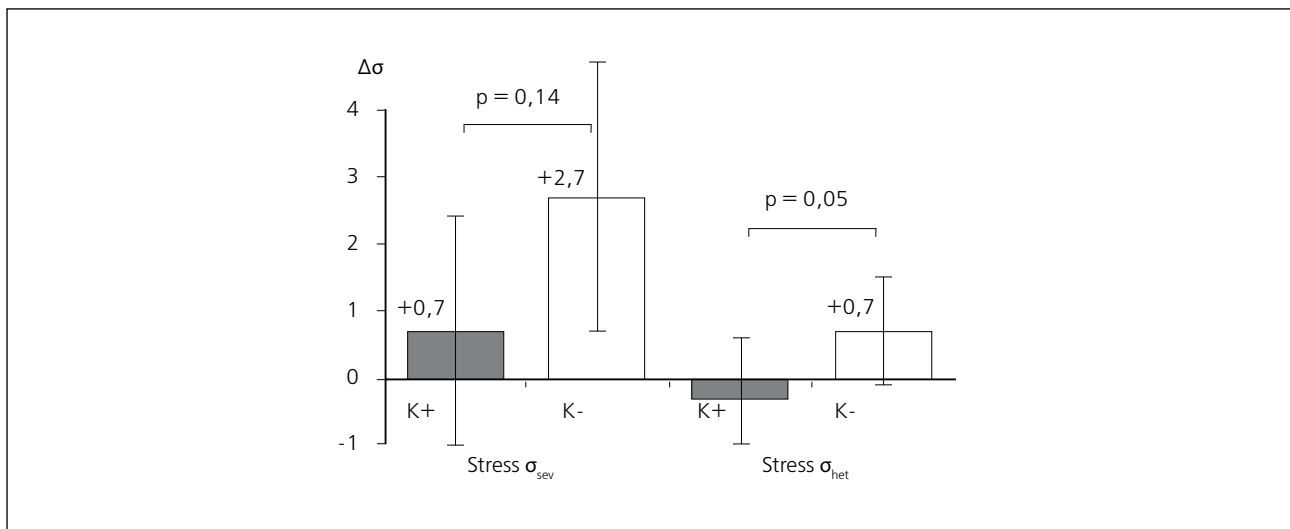


Таким образом, параметры σ оказались более устойчивыми к влиянию фактора пола пациента, т. е. более универсальными.

Неравномерная перфузия миокарда визуализируется чаще у мужчин в силу большего КДО. При этом у женщин в целом выше частота попадания в ВГ1, чем у мужчин, при том, что у них уровень ОХС был достоверно выше. Это говорит о том, что у женщин попадание в ВГ3 происходит при более высоком ОХС, т.е. происходит недооценка потенциально патологической неравномерности перфузии из-за ограничений разрешающей способности, возникающих при низком КДО. Предпосылки к этому заключению мы наблюдали в наших предыдущих исследованиях, где было показано, что при дилатации ЛЖ у больных ИБС, ФВ ЛЖ по данным ОЭКТ был в среднем на 10% ниже, чем по данным Эхо-КГ [27, 28]. Таким образом, при трактовке результатов ОЭКТ у пациентов с небольшим ЛЖ (КДО < 60 мл) необходимо несколько снижать визуальный порог между нормой и патологией [29]. У остальных пациентов необходимо трактовать результаты с учетом всех изображений, предоставляемых программой обработки: систолических и диастолических перфузионных карт, карт систолического движения и утолщения стенок ЛЖ, сопоставлять данные с результатом нагрузочной пробы.

По итогам опроса на визите 2 пациенты были разделены на две подгруппы: К+ (хорошая комплаентность) и К- (некомплаентные). Распределение частоты различных результатов нагрузочных проб в обеих группах существенно не изменилось. Визуально перфузия миокарда через 1 год в целом также не претерпела выраженных изменений, все изменения в большинстве случаев находились в рамках исходно установленной визуальной группы. Невыраженная, но визуализируемая отрицательная динамика состояния перфузии миокарда

Рис. 8. Сопоставление динамики показателей Stress σ_{sev} и σ_{het} в подгруппах пациентов по комплаентности к терапии статинами



отмечалась у 35% пациентов из подгруппы K-, и у 18% из подгруппы K+ (рис. 6, 7).

В обеих подгруппах в одинаковой мере увеличился КДО (без изменения ФВ), а также некоторые параметры нарушений перфузии (Rest/Stress σ_{sev} /Extent, SRS, SSS). 9 пациентов (33%) из подгруппы K+ достигли целевого уровня ХС ЛНП (2,6 ммоль/л). У пациентов подгруппы K+, помимо ожидаемых изменений липидного профиля увеличилась ТФН. В подгруппе K- отмечается достоверное относительное усугубление неравномерности перфузии по сравнению с подгруппой K+ (Δ Stress $\sigma_{het} = -0,2 \pm 1,6$ и $0,7 \pm 1,6$ соответственно, $p = 0,05$, рис. 8).

Изменения σ_{sev} и σ_{het} хорошо отражали данные визуального анализа и позволили выявить некоторые закономерности. Так, если на первой точке пациенты с ГХС характеризовались более выраженной неравномерностью перфузии (выше значения Rest σ_{het}), то с течением времени у них происходит ухудшение параметра σ_{sev} , отражающего общую тяжесть нарушений. Таким образом, можно сделать вывод, что у пациентов с ГХС, не находящихся на статинотерапии, постепенно происходит объединение мелких участков неравномерности перфузии в более крупные, которые со временем могут достигнуть уровня «дефекта». С помощью перфузионной ОЭКТ миокарда фактически удается наблюдать за процессом возникновения признаков ИБС на уровне клеточной перфузии.

Тем не менее, методике перфузионной ОЭКТ, несмотря на ее важную роль в кардиологической диагностике, по-прежнему не хватает стандартизации [30]. Стандартные параметры количественной оценки нарушений перфузии, несмотря на свою

доказанную мощность в стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений [7], оказались непригодными для измерения начальных нарушений и неравномерности перфузии, которые отчетливо видны при визуальном анализе и могут иметь определенную прогностическую значимость. В настоящее время, для оценки наиболее тонких нарушений перфузии, методике все еще недостает разрешающей способности, однако ее техническое развитие продолжается, и уже сейчас требуется внедрение других параметров, которые могли бы лучше отражать получаемую при визуальном анализе информацию о нарушениях перфузии и ее динамике. Предлагаемые нами параметры σ_{sev} и σ_{het} имеют некоторые преимущества по сравнению со стандартными, в частности, в большей мере отражают экспертную визуальную интерпретацию результатов ОЭКТ миокарда. Настоящая работа продемонстрировала наличие диффузных нарушений клеточной перфузии у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией, и отсутствие ее отрицательной динамики на фоне терапии статинами. Это демонстрирует клинический эффект статинов, отличный от стабилизации атеросклеротической бляшки, что должно учитываться в практических рекомендациях по статинотерапии пациентов с уровнем холестерина более 7,5 ммоль/л и отсутствием ИБС.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016.
2. Сергиенко ИВ, Аниелес АА, Кухарчук ВВ. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Москва. 2017. Russian (Sergienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. *Atherosclerosis and dyslipidemia: modern aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment*. 2017).
3. Сергиенко ВБ, Аниелес АА. Томографические методы в оценке перфузии миокарда. Вестник рентгенологии и радиологии. 2010. N 3. С. 10–14. Russian (Sergienko VB, Ansheles AA. *Tomographic methods in the assessment of myocardial perfusion*. *Vestn Rentgenol Radiol*. 2010(3):10–14).
4. Сергиенко ВБ, Аниелес АА, Шульгин ДН, Иванов КП, Миронов СП. Методические рекомендации: перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда. Кардиологический вестник. 2015. Т. X. N 2. С. 6–21. Russian (Sergienko VB, Ansheles AA, Shulgin DN, Ivanov KP, Mironov SP. *Guidelines: myocardial perfusion scintigraphy and SPECT*. *Kardiologicheskii vestnik*. 2015;X(2):6–21).
5. Аниелес АА, Шульгин ДН, Соломьяный ВВ, Сергиенко ВБ. Влияние результатов проб с физической нагрузкой на данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. Радиационная онкология и ядерная медицина. 2013. N 1. С. 75–84. Russian (Ansheles AA, Shulgin DN, Solomyany VV, Sergienko VB. *Comparison of stress-test, single-photon emission computed tomography and coronarography results in coronary heart disease*. *Radiation oncology and nuclear medicine*. 2013(1):75–84).
6. Лишманов ЮБ, Ефимова ИЮ, Чернов ВИ, Веснина ЖВ, Кривоногов НГ, Макарова ЕВ, Сазонова СИ, Завадовский КВ, Минин СМ. Сцинтиграфия как инструмент диагностики, прогнозирования и мониторинга лечения болезней сердца. Сибирский медицинский журнал. 2007. Т. 22. N 3. С. 74–77. Russian (Lishmanov YB, Yefimova IY, Chernov VI, Vesnina ZV, Krivonogov NG, Makarova YV, Sazonova SI, Zavadovskiy KV, Minin SM. *Scintigraphy as a tool of diagnosis, prevention and monitoring of cardiac diseases treatment*. *Siberian Medical Journal*. 2007;22(3):74–77).
7. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(6):535–43.
8. Muzzarelli S, Pfisterer ME, Muller-Brand J, Zellweger M. J. Interrelation of ST-segment depression during bicycle ergometry and extent of myocardial ischaemia by myocardial perfusion SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(11):1842–50.
9. Сергиенко ВБ, Аниелес АА. Молекулярные изображения в оценке атеросклероза и перфузии миокарда. Кардиологический вестник. 2010. Т. V. N 2 (XVII). С. 76–82. Russian (Sergienko VB, Ansheles AA. *Molecular imaging in atherosclerosis and myocardial perfusion assessment*. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2010;V(2):76–82).
10. Tootell A, Vinjamuri S, Elias M, Hogg P. Clinical evaluation of the computed tomography attenuation correction map for myocardial perfusion imaging: the potential for incidental pathology detection. *Nucl Med Commun*. 2012;33(11):1122–6.
11. Аниелес АА. Особенности интерпретации перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с компьютерно-томографической коррекцией поглощения. Вестник рентгенологии и радиологии. 2014. N 2. С. 5–20. Russian (Ansheles AA. *Specific features of interpretation of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography with computed tomographic absorption correction*. *Vestn Rentgenol Radiol*. 2014(2):5–20).
12. Seo Y., Mari C., Hasegawa B. H. Technological development and advances in single-photon emission computed tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med*. 2008;38(3):177–98.
13. Mochala AV, Zavadovsky KV, Lishmanov YB. Method for Studying the Myocardial Blood Flow Reserve by Load Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography. *Bull Exp Biol Med*. 2016;160(6):864–6.
14. Аниелес АА, Сергиенко В.Б. Современные возможности радионуклидной диагностики при артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2016. Т. 13. N 1. С. 22–28. Russian (Ansheles AA, Sergienko VB. *Current possibilities of nuclear imaging in arterial hypertension*. *Systemic Hypertension*. 2016;13(1):22–28).
15. Аниелес АА, Щиголева ЯВ, Сергиенко ИВ, Терещенко СН. Особенности перфузии и симпатической иннервации миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Кардиологический вестник. 2016. Т. XI. N 1. С. 24–33. Russian (Ansheles AA, Schigoleva YV, Sergienko IV, Tereschenko SN. *SPECT myocardial perfusion and sympathetic innervation in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2016;XI(1):24–33).



16. Аниелес АА, Валеева ЭГ, Мартынюк ТВ, Сергиенко ВБ. Новый способ количественной радионуклидной оценки перфузии миокарда при легочной гипертензии. Вестник рентгенологии и радиологии. 2016. Т. 97. N 6. С. 340–47. Russian (Ansheles AA, Valeeva EG, Martynyuk TV, Sergienko VB. New approach of quantitative nuclear cardiac perfusion assessment in patients with pulmonary hypertension. Vestn Rentgenol Radiol. 2016;97(6):340–47).
17. Сергиенко ВБ, Саяутина ЕВ, Самойленко ЛЕ, Самко АН, Першуков ИВ, Левицкий ИВ, Соболева ГН, Карпов Ю.А. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизменными коронарными артериями. Кардиология. 1999. Т. 39. N 1. С. 25–30. Russian (Sergienko VB, Sayutina EV, Samoilenko LE, Samko AN, Persbukov IV, Levitsky IV, Sobolev aGN, Yu. A. K. The role of endothelial dysfunction in the development of myocardial ischemia in patients with coronary heart disease and intact or initially changed coronary arteries. Kardiologiya. 1999;39(1):25–30).
18. Сергиенко В.Б. Современные возможности радионуклидной молекулярной визуализации атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2016. Т. 4. N 4 (25). С. 5–13. Russian (Sergienko VB. Modern possibilities of radionuclide molecular imaging of atherosclerosis. 2016;4(4):5–13).
19. Bax JJ, Bonow RO, Tschöpe D, Inzucchi SE, Barrett E. The potential of myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes. J Am Coll Cardiol. 2006;48(4):754–60.
20. Czuszyńska Z, Romanowicz G. Myocardial perfusion in women with systemic lupus erythematosus and no symptoms of coronary artery disease. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2004;7(2):171–4.
21. Mostaza JM, Gomez MV, Gallardo F, Salazar ML, Martin-Jadraque R, Plaza-Celemin L, Gonzalez-Maqueda I, Martin-Jadraque L. Cholesterol reduction improves myocardial perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease and average cholesterol levels. J Am Coll Cardiol. 2000;35(1):76–82.
22. Аниелес АА, Мартиросян ЛА, Сергиенко ИВ, Сергиенко ВБ. Новые подходы к количественной оценке начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Вестник рентгенологии и радиологии. 2015. N 5. С. 17–26. Russian (Ansheles AA, Martirosyan LA, Sergienko IV, Sergienko VB. New approaches to quantifying early disorders and perfusion inhomogeneity of the myocardium according to the data of single-photon emission computed tomography. Vestn Rentgenol Radiol. 2015(5):17–26).
23. Мартиросян ЛА, Сергиенко ИВ, Аниелес АА, Иванов КП, Попова АБ, Курбанисмаилова ПМ, Ежов МВ, Нозадзе ДН, Рыжикова ОА, Сергиенко ВБ. Особенности перфузии миокарда левого желудочка у больных с гиперхолестеринемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2015. N 3. С. 61–70. Russian (Martirosyan LA, Sergienko IV, Ansheles AA, Ivanov KP, Popova AB, Kurbanismailova PM, Ezbov MV, Nozadze DN, Ryzbikova OA, Sergienko VB. Features of left ventricular myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia. Ateroskleroz i Dislipidemii. 2015(3):61–70).
24. Аниелес АА, Халикова ЭИ, Рыжикова ОА. Способ количественной оценки нарушений перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Медицинская физика. 2016. N 1 (69). С. 46–53. Russian (Ansheles AA, Khalikova EI, Ryzbikova OA. New method of quantifying myocardial perfusion impairments assessed with single-photon emission computed tomography. Med Phys. 2016(1):46–53).
25. Мартиросян ЛА, Сергиенко ИВ, Аниелес АА, Сергиенко ВБ. Оценка влияния гиперхолестеринемии на перфузию миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Евразийский кардиологический журнал. 2016. N 3. С. 121–22. Russian (Martirosyan LA, Sergienko IV, Ansheles AA, Ivanov KP, Popova AB, Kurbanismailova PM, Ezbov MV, Nozadze DN, Ryzbikova OA, Sergienko VB. Features of left ventricular myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia. 2016(3):121–22).
26. Bakhtadze MA, Svyatkina OA, Belyakov VV. The evaluation of the convergence of methods (method/observer agreement): Cohen's kappa criterion. Man Therapy. 2008;30(2):49–59.
27. Аниелес АА, Шульгин ДН, Соломяный ВВ, Сергиенко ВБ. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. Кардиологический вестник. 2012. Т. VII. N 2 (XIX). С. 10–16. Russian (Ansheles AA, Shulgin DN, Solomyany VV, Sergienko VB. Comparison of stress-test, single-photon emission computed tomography, and coronarography results in IHD patients. Kardiologicheskij Vestnik. 2012;VII(2):10–16).
28. Аниелес АА, Шульгин ДН, Соломяный ВВ, Сергиенко ВБ. Клиническая значимость радионуклидной диагностики при решении вопросов направления больных ИБС на коронароангиографию. Терапевт. 2012. N 9. С. 034–41. Russian (Ansheles AA, Shulgin DN, Solomyany VV, Sergienko VB. Clinical significance of nuclear medicine in selection of CHD patients to coronary angiography. Terapevt. 2012(9):034–41).
29. Сергиенко ВБ, Аниелес АА. Радионуклидная диагностика в кардиологии. В книге: Руководство по кардиологии в 4-х томах. Под редакцией ЕИ. Чазова. Москва, 2014. С. 571–612. Russian (Sergienko VB, Ansheles AA. Nuclear imaging in cardiology. Guide of cardiology, 4 vol. Edited by E.I. Chazov. M.: Praktika. Vol. 2: 571–612.).
30. Аниелес АА, Сергиенко ВБ. Томографические методы диагностики при оценке перфузии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011. Т. 56. N 3. С. 74–79. Russian (Ansheles AA, Sergienko VB. Diagnostic imaging modalities in myocardial perfusion assessment in patients with ischemic heart disease. Nuclear Medicine and Radiation Safety. 2011;56(3):74–79).