

БИОЛ
2

00-211

Позитронная эмиссионная томография как метод неинвазивной оценки миокардиального кровотока и коронарного резерва у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Д.В. Рыжкова*, Е.М. Нифонтов**, Л.А. Тютин*.

*ФГУ ЦНИРРИ Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, отдел лучевой диагностики, **СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова, кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербург.

Резюме

Настоящая статья посвящена анализу литературных сведений, посвященных изучению патологии коронарного кровообращения при различных сердечно-сосудистых заболеваниях на основании результатов позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Расчет миокардиального кровотока и коронарного резерва в различных отделах левого желудочка обеспечивает корректную оценку гемодинамической значимости коронарного атеросклероза. При патологических состояниях, ассоциирующихся с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, коронарная недостаточность в подавляющем большинстве случаев обусловлена нарушением вазорелаксирующей функции эндотелия. Неинвазивная диагностика нарушений коронарной микроциркуляции играет важную роль в стратификации риска кардиоваскулярных осложнений. Особое значение приобретает исследование ПЭТ для объективной оценки эффективности медикаментозной терапии, направленной на коррекцию артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета, гипоестрогенемии. Нарушение коронарной микроциркуляции у пациентов с гипертрофической и идиопатической дилатационной формами кардиомиопатии является независимым предиктором коронарных осложнений и ассоциируется с высоким риском внезапной смерти.

Ключевые слова: Позитронная эмиссионная томография, миокардиальный кровоток, ишемическая болезнь сердца, факторы риска ишемической болезни сердца, кардиомиопатии.

Positron emission tomography application for myocardial blood flow and coronary flow reserve measurement in patients with cardiovascular pathology

D.V. Ryzhkova*, E.M. Nifontov**, L.A. Tyutin*.

*Central Research Institute of Roentgenology and Radiology, **Pavlov Medical State University, St. Petersburg.

Resume

This article summarizes data of the studies with positron emission tomography (PET) and devotes the clinical application of PET for myocardial blood flow and coronary flow reserve measurement in the patients with cardiovascular pathology. Measurement of myocardial blood flow and coronary flow reserve allows to assess the functional importance of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. According the results of experimental and clinical studies the impairment of coronary vasomotor reactivity seems to be the main cause of coronary microcirculatory abnormalities in the patients with high risk of cardiovascular diseases. Noninvasive PET diagnostics of myocardial blood flow provides the valuable information for stratification of the risk of the severe cardiovascular complications. PET seems to be a good tool for assessment of the medical treatment efficiency of arterial hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypoestrogenemia. Myocardial blood flow impairment is independent prognostic marker of future adverse cardiac events and sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy.

Key words: Positron emission tomography, myocardial blood flow, coronary artery disease, risk factors for coronary heart disease, cardiomyopathy.



Введение

Интегральным показателем, характеризующим коронарную гемодинамику на уровне крупных эпикардиальных сосудов и микроциркуляторного русла, является коронарный резерв. Снижение коронарного резерва может наблюдаться как при анатомическом сужении магистральных коронарных артерий, так и при патологии мелких интрамуральных сосудов: их структурных (сосудистое ремоделирование) или функциональных (повышение базального тонуса сосудистой стенки вследствие нейрогуморальных влияний и эндотелиальной дисфункции) изменений. Динамика миокардиального кровотока на фоне фармакологической пробы с вазодилататором отражает двигательную функцию микрососудов сердца на уровне эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации. Оказывая влияние на А₂-пуриновые рецепторы гладких мышц сосудистой стенки артериол, аденозин способствует их релаксации и, соответственно, прямой вазодилатации [1]. С другой стороны, взаимодействуя с А₁-пуриновыми рецепторами и другими группами пуриновых рецепторов эндотелиоцитов, а также вызывая эффект поток-зависимой вазодилатации аденозин в конечном счете, способствует высвобождению из эндотелиоцитов оксида азота, основного эндотелий-релаксирующего фактора [2, 3].

В последние годы появилось большое число публикаций, посвященных изучению динамики миокардиального кровотока с использованием холодовой пробы. Физиологической основой холодовой пробы является активация симпатического звена вегетативной нервной системы, что приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде и влечет за собой повышение миокардиального кровотока вследствие эндотелий-зависимой вазодилатации. Нарушение синтеза и высвобождения оксида азота сопровождается незначимым приростом или снижением миокардиального кровотока в ответ на симпатическую стимуляцию [4, 5]. Была выявлена тесная взаимосвязь между изменениями коронарной гемодинамики на фоне интракоронарной инфузии ацетилхолина и результатами холодовой пробы, что позволяет использовать данную методику как неинвазивный способ оценки функции эндотелия коронарных сосудов [5].

К настоящему времени для количественной оценки параметров коронарной гемодинамики применяются различные лучевые технологии (интракоронарная ультразвуковая доплерография, эхокардиография с контрастированием, магнитно-резонансная томография), тем не менее, наиболее апробированным и надежным методом остается позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Количественный анализ миокардиального кровотока основан на математическом описании фармакодинамики перфузионных радиофармацевтических препаратов (РФП). Для оценки миокардиального кровотока используются следующие РФП: ¹⁵О-вода, ¹³N-аммоний, ⁶²Си пирувалдегид – 2-4N- тиосемикарбазон и ⁸²Rb – хлорид, которые имеют общее свойство аккумуляции в кардиомиоцитах пропорционально миокардиальному кровотоку.

Известно, что захват перфузионных РФП в миокарде определяется скоростью миокардиального кровотока, процентом экстракции РФП из крови и изменением концентрации РФП в крови с течением времени.

Поэтому наиболее простой способ расчета миокардиального кровотока описывается следующей формулой:

$МК = \text{Захват} / [\text{Концентрация} \times \text{Экстракция}]$; где МК – миокардиальный кровоток, Захват – аккумуляция РФП в миокарде, Концентрация – динамика концентрации РФП в плазме крови и Экстракция – процент экстракции РФП кардиомиоцитами [6].

ПЭТ исследование, выполненное в динамическом режиме, позволяет определить изменение концентрации РФП в плазме крови с течением времени и его аккумуляцию в кардиомиоцитах. Процент экстракции для каждого РФП получен на основе экспериментальных данных.

Альтернативным подходом к расчету миокардиального кровотока является метод многокамерного моделирования, который учитывает все этапы фармакодинамики РФП от момента экстракции из кровеносного русла. Модель описывается рядом дифференциальных уравнений на основе графиков активность/время для ткани миокарда и кровяного пула, решение уравнений обеспечивает расчет кровотока. По результатам экспериментальных исследований на животных была выявлена тесная корреляционная связь между значениями миокардиального кровотока, полученными при исследованиях с мечеными микросферами и ПЭТ [7-10].

Позитронная эмиссионная томография в диагностике ишемической болезни сердца, обусловленной коронарным атеросклерозом

Как показано в ряде исследований, ПЭТ оказывается более чувствительным методом выявления ранних изменений коронарных артерий и оценки функциональной значимости стеноза, чем ангиография [11, 12]. В других работах отмечается, что количественная оценка миокардиального кровотока и глубина дефектов перфузии миокарда достаточно тесно коррелируют с данными ангиографии [6, 13, 14]. Степень нарушения кровоснабжения миокарда можно оценивать как с помощью ангиографии, так и ПЭТ, но только ПЭТ позволяет получить данные о функциональной значимости стеноза коронарных артерий [15, 16, 17]. В исследовании Uren N. G. et al. выявлено, что объемный миокардиальный кровоток на фоне пробы с дипиридамолом и коронарный резерв прогрессивно снижаются с увеличением степени стеноза коронарных артерий и коронарный резерв практически отсутствует при степени стеноза более 80% [17]. Эти данные согласуются с результатами других исследователей [18, 19, 20]. При этом авторами отмечено, что значение объемного миокардиального кровотока в покое не зависит от степени стеноза и не отличается от нормальных значений. В некоторых работах определено влияние именно геометрии атеросклеротической бляшки, а не только степени стеноза коронарной артерии на величину коронарного резерва [18, 21, 22].

Остается не до конца решенным вопрос о минимальной степени стеноза, при которой начинает снижаться коронарный резерв. В работе Uren N. G. et al. было выявлено уменьшение коронарного резерва при степени стеноза более 40% [17]. Между тем, в исследовании Goldstein RA достоверного различия между значениями коронарного резерва у пациентов со стенозом коронарных артерий менее 60% и у лиц без сердечно-сосу-

дистой патологии, составлявших контрольную группу, выявлено не было [23].

Литературные сведения о величине миокардиального кровотока в бассейнах коронарных артерий без гемодинамически значимых стенозов у пациентов с ИБС весьма неоднозначны. В исследованиях Sambuceti G. с соавт. и Uren N. G. с соавт. коронарный резерв в бассейнах ангиографически интактных коронарных артерий был достоверно ниже, чем у лиц без сердечно-сосудистой патологии, составлявших контрольную группу [17, 24]. Yonekura K. с соавторами обнаружили, что низкое значение коронарного резерва у данной категории пациентов обусловлено увеличением значения миокардиального кровотока в покое [25]. Однако в исследовании Fujiwara M. у пациентов с однососудистым поражением нарушения коронарной гемодинамики в бассейнах ангиографически интактных венечных артерий выявлено не было [26].

Риск развития острых коронарных осложнений в группе пациентов с диффузным атеросклеротическим поражением венечных артерий выше, чем у пациентов с единичными сегментарными стенозами, поэтому его своевременная диагностика чрезвычайно важна [27-30]. Традиционные методы радионуклидной диагностики оказались малоинформативными, т.к. отсутствие дискретных стенозов приводит к равномерной аккумуляции перфузионных РФП, и локализованные регионарные дефекты перфузии при таком типе атеросклеротического поражения наблюдаются редко [31, 32]. Идентификация диффузного гемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий методом рентгеноконтрастной ангиографии, которая является «золотым стандартом» выявления сегментарного атеросклероза, также сложна и нередко приводит к появлению диагностических ошибок [6, 29]. Ангиографические признаки диффузного атеросклероза представлены неравномерностью контура стенок коронарных артерий и наличием участков с гемодинамически мало значимыми сужениями, что не всегда соответствует реальной картине.

Основным признаком диффузного поражения коронарных артерий является равномерное снижение миокардиального кровотока в направлении от базальных отделов левого желудочка к верхушке, которое усугубляется на фоне фармакологической пробы с вазодилататорами [6, 33]. На основании количественной обработки результатов ПЭТ определяется степень снижения коронарного резерва в различных отделах левого желудочка, что, в свою очередь, позволяет диагностировать диффузный характер поражения коронарного русла и корректно оценить его гемодинамическую значимость [6, 33].

Особенности коронарной гемодинамики у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений

Миокардиальный кровоток и коронарный резерв у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка, связанной с артериальной гипертензией.

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является характерным поражением сердца при артериальной гипертензии, и ее наличие оказывает существенное влияние на течение и прогноз заболевания. Разви-

тие ГЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений [34, 35]. Результаты Фрамингемского исследования свидетельствуют о том, что ГЛЖ является более сильным предиктором неблагоприятного прогноза, чем другие известные факторы риска: так риск развития инфаркта миокарда у пациентов с ГЛЖ в 4 раза выше, чем у больных без гипертрофии с сопоставимым уровнем АД, а риск возникновения инсульта увеличивается в 6-12 раз [35].

Высокий риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией и ГЛЖ обусловлен различными причинами, среди которых нарушение диастолической и систолической функций левого желудочка, увеличение желудочковой эктопической активности и ухудшение коронарного кровообращения [36, 37]. Ведущими механизмами развития коронарных нарушений при ГЛЖ считается увеличение гемодинамической нагрузки на левый желудочек, что приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде, нарушению коронарной перфузии вследствие сдавления интрамуральных артерий гипертрофированными кардиомиоцитами, уменьшением количества микрососудов на единицу ткани миокарда [38-41]. С развитием гипертрофии миокарда происходит перестройка структуры собственно сосудистой стенки, которая включает в себя уменьшение размеров и уплотнение гладкомышечной ткани артерий, а также структурную реорганизацию миоцитов и внеклеточного матрикса, что также способствует увеличению сосудистого сопротивления, снижению вазодилаторного ответа и коронарного резерва [42-45]. Установлено, что миокардиальный кровоток в покое у пациентов с гипертрофией левого желудочка не отличался от нормальных значений [46-48]. В то же время недостаточный прирост миокардиального кровотока на фоне фармакологической вазодилатации, а также высокое значение коронарного сосудистого сопротивления у пациентов с ГЛЖ наглядно демонстрируют выраженные функциональные нарушения в системе коронарного кровотока вследствие ремоделирования сосудистой стенки [49-52]. В работах, посвященных сопоставлению параметров коронарной гемодинамики по данным ПЭТ и структурных изменений левого желудочка по результатам эхокардиографии, выявлено отсутствие взаимосвязи между степенью снижения коронарного резерва и выраженностью гипертрофии миокарда, которое объясняется тем фактом, что патология коронарных микрососудов развивается относительно независимо от гипертрофии [37, 41, 48]. В исследовании Wangler R.D. с соавторами показано, что на значения коронарного резерва у больных с ГЛЖ оказывают значимое влияние длительность и тяжесть течения артериальной гипертензии [53]. Кроме того, было обнаружено, что нарушение миокардиального кровотока на фоне гиперемии может быть пространственно неоднородным. Регионарное снижение кровотока у пациентов с ГЛЖ объясняется эффектом локальной перегрузки давлением и местным воздействием вазоактивных субстанций. В исследовании Gimelli et al. дапы объяснения частых аритмических осложнений у пациентов с ГЛЖ с точки зрения локальных нарушений коронарной гемодинамики [48]. Регионарное нарушение со-

судодвигательной функции приводит к ишемии отдельных участков левого желудочка, а также к нарушению электрофизиологических процессов в этих участках, что способствует возникновению различных видов нарушений ритма. Авторы приходят к выводу, что пространственная неравномерность миокардиального кровотока у пациентов с ГЛЖ является прогностическим фактором возникновения клинически значимой аритмии.

Концентрический тип гипертрофии левого желудочка, по мнению многих авторов, является прогностически более неблагоприятным, и на него приходится большее число случаев коронарных осложнений [34, 54]. В исследовании Akinboboye O.O. с соавторами изучалась взаимосвязь между характером геометрии левого желудочка, миокардиальным кровотоком, коронарным резервом и показателями окислительного метаболизма, оцениваемого методом ПЭТ с ^{14}C -ацетатом. Авторами было обнаружено, что окислительный метаболизм миокарда в большей степени нарушен при концентрическом типе ГЛЖ, в то же время достоверных различий между значениями миокардиального кровотока и коронарного резерва для различных типов ГЛЖ обнаружено не было [47].

По результатам наших исследований в группе пациентов с ГЛЖ значения миокардиального кровотока на фоне вазодилатации и коронарный резерв были достоверно ниже при наличии диастолической дисфункции левого желудочка ($127,5 \pm 24,4$ мл/мин/100 г. ткани против $159,2 \pm 21,7$ мл/мин/100 г. ткани ($P < 0,05$) и $1,77 \pm 0,44$ против $2,11 \pm 1,01$ ($P < 0,05$) соответственно) [55].

Миокардиальный кровоток и коронарный резерв у пациентов с дислипидемией

В настоящее время широко изучается проблема связи повышенного уровня холестерина и его отдельных фракций, в частности липопротеинов низкой плотности, и коронарной гемодинамики. В ряде исследований было показано негативное влияние высокой концентрации общего холестерина на величину коронарного резерва [56, 57]. В исследовании Yokoyama et al. [58] определено значимое снижение коронарного резерва у пациентов с «семейной» формой гиперхолестеринемии. С другой стороны, Pitkanen et al. [59] продемонстрировали снижение коронарного резерва лишь при фенотипе IIb у пациентов с «семейной» формой гиперхолестеринемии, тогда как при фенотипе IIa коронарный резерв был в пределах «нормальных» значений.

В исследовании Kaufmann et al. величины миокардиального кровотока в покое и на фоне инфузии дипиридамола достоверно не отличались у пациентов с нормальными и высокими значениями общего холестерина [60]. В то же время была обнаружена обратная корреляционная зависимость ($r = -0,61$; $p < 0,01$) между показателями липопротеинов низкой плотности и коронарного резерва. Большинство исследователей высказывают мнение, что основной причиной нарушения коронарной микроциркуляции при дислипидемии является эндотелиальная дисфункция. В экспериментальной работе Hein W.H. с соавторами доказано, что повышение титра именно липопротеидов низкой плотности провоцирует снижение высвобождения оксида азота эндотелиоцитами и увеличение синтеза супероксид аниона, что в конечном итоге приводит к нарушению эндотелий-за-

висимой дилатации сосудов сердца [61]. В свою очередь, удаление липопротеинов низкой плотности из плазмы крови путем плазмафереза улучшает эндотелиальную функцию [62]. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе нарушения коронарной микроциркуляции у пациентов с дислипидемией подтверждает увеличение миокардиального кровотока при пробе аденозином и, соответственно, коронарного резерва на фоне приема L-аргинина, вещества-предшественника оксида азота [63, 64]. Как указывалось выше, динамика миокардиального кровотока на фоне холодовой пробы отражает двигательную функцию малых сосудов и является высокочувствительным тестом в оценке функции эндотелия. Так, Schindler T.H. с соавторами продемонстрировали незначительный прирост миокардиального кровотока по данным ПЭТ у пациентов с дислипидемией при выполнении холодовой пробы по сравнению с исходными значениями (до начала терапии $0,70 \pm 0,22$ мл/мин/г на фоне терапии $0,77 \pm 0,28$ мл/мин/г), тогда как в контрольной группе миокардиальный кровоток возрос (до начала терапии $0,75 \pm 0,17$ мл/мин/г на фоне терапии $1,41 \pm 0,34$ мл/мин/г) [65]. Как известно, лечение, направленное на нормализацию показателей липидного обмена, в частности препаратами группы статинов, способствует нормализации функции эндотелия. ПЭТ исследования миокардиального кровотока подтверждают увеличение коронарного резерва при медикаментозной гиперемии на фоне терапии статинами [66–68]. Gould K.L. с соавторами обнаружили уменьшение площади и глубины дефектов перфузии у пациентов с ИБС и дислипидемией на фоне 12-недельного курса гиполипидемической терапии, которое объясняется улучшением эндотелиальной функции, т.к. за столь короткий срок уменьшение размеров атеросклеротической бляшки маловероятно [69]. В работе Baller D. с соавторами продемонстрирован прирост коронарного резерва на фоне эффективной 6-месячной терапии симвастатином с $2,2 \pm 0,6$ до $2,64 \pm 0,6$, при этом миокардиальный кровоток на фоне медикаментозной вазодилатации увеличился с 182 ± 36 мл/мин/100 г до 238 ± 58 мл/мин/100 г [70]. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [71]. Yokoyama I. с соавторами отмечено положительное влияние симвастатина на коронарную микроциркуляцию; примечательно, что при лечении правастатином этого эффекта не выявлено [72]. Обнаруженный феномен авторы объясняют не только улучшением эндотелиальной функции, но и регрессией диффузного атеросклероза коронарных артерий за счет уменьшения миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, а также увеличения апоптоза пенистых клеток на фоне приема симвастатина. В свою очередь правастатин влияет только на улучшение функции эндотелия.

Таким образом, ПЭТ позволяет определить степень нарушения коронарной микроциркуляции у пациентов с дислипидемией и оценить эффективность гиполипидемической терапии.

Миокардиальный кровоток и коронарный резерв у пациентов с длительным стажем курения

Табакокурение является установленным фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, влияющий на периферическую и коронарную микро-

циркуляцию [73]. Оказывая прямое токсическое влияние на эндотелиоциты, снижая продукцию эндотелиального простациклина, провоцируя адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, увеличивая уровень фибриногена плазмы крови, снижая уровень пламиногена, курение способствует развитию и прогрессированию атеросклероза и возникновению острых коронарных осложнений [74-79]. Эндотелиальная дисфункция при исследовании плечевых и коронарных артерий выявлена даже у пассивных курильщиков [80].

Kaufmann P.A. с соавторами обнаружили снижение миокардиального кровотока на фоне аденозин-индуцированной гиперемии на 17% и коронарного резерва на 21% в группе пациентов с длительным стажем курения по сравнению с некурящей контрольной группой [81]. В исследовании Campisi R. с соавторами отмечено достоверное различие между приростом миокардиального кровотока на фоне холодной пробы у курящих и некурящих пациентов ($0,78 \pm 0,14$ мл/мин/г против $0,91 \pm 0,18$ мл/мин/г) в то время, как значения миокардиального кровотока в покое и на фоне дипиридамол-индуцированной гиперемии в группах курящих и некурящих лиц были сопоставимы ($0,68 \pm 0,13$ мл/мин/г против $0,68 \pm 0,14$ мл/мин/г и $1,92 \pm 0,38$ мл/мин/г против $2,04 \pm 0,47$ мл/мин/г) [82].

Сигаретный дым содержит про-оксиданты, повышающие синтез свободных радикалов, стимулирующих перекисное окисление липопротеинов низкой плотности, которые, в свою очередь, оказывают ингибирующее действие на активность NO-синтазы [83-85]. В некоторых работах отмечено, что даже кратковременный прием антиоксидантов может привести к улучшению коронарной гемодинамики. Schindler T.H. с соавторами продемонстрировали значимый рост миокардиального кровотока при выполнении холодной пробы у здоровых лиц с длительным стажем курения на фоне кратковременного приема витамина С, что объяснялось улучшением эндотелиальной функции [65]. В исследовании Kaufmann P.A. с соавторами отмечено значимое увеличение коронарного резерва у курящих пациентов, получавших высокие дозы витамина С, тогда как у некурящих пациентов подобного эффекта не наблюдалось [81]. Аналогичные результаты получены на фоне терапии L-аргинином: по результатам ПЭТ значения прироста миокардиального кровотока при выполнении холодной пробы у курильщиков до и после лечения составили $11 \pm 14\%$ и $48 \pm 28\%$ соответственно, в группе некурящих пациентов увеличения этого показателя не произошло ($44 \pm 25\%$ и $48 \pm 36\%$ соответственно) [86].

Миокардиальный кровоток и коронарный резерв у женщин в постменопаузальном периоде

Постменопауза характеризуется необратимым прекращением менструальной функции вследствие истощения фолликулиновой функции яичников и сопровождается снижением синтеза женских половых гормонов: эстрогенов и прогестерона. В экспериментальных и клинических исследованиях доказано вазодилатирующее влияние эстрогенов на периферические и коронарные артерии [87, 88]. Эстрогены оказывают благоприятное влияние на тонус артерий, взаимодействуя со специфическими рецепторами половых гормонов в сосудистой

стенке, подавляя синтез коллагена и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, улучшая функцию эндотелия [89]. Тем не менее, исследования, посвященные изучению коронарной гемодинамики методом ПЭТ у женщин в постменопаузе, немногочисленны. Campisi R. с соавторами в своей работе показали, что менопауза не влияет на миокардиальный кровоток в состоянии покоя и на фоне дипиридамол-индуцированной гиперемии, однако наличие дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний приводит к снижению коронарного резерва за счет повышения миокардиального кровотока в покое и его снижения на фоне медикаментозной гиперемии [90]. При выполнении холодной пробы у женщин в постменопаузе был отмечен недостаточный прирост миокардиального кровотока независимо от наличия дополнительных факторов риска. В исследовании Duvernoy C.S. с соавторами было обнаружено, что значения миокардиального кровотока в покое и на фоне пробы с аденозином у женщин в постменопаузальном и репродуктивном периодах сопоставимы. При наличии ИБС наблюдалось достоверное снижение миокардиального кровотока при аденозин-индуцированной гиперемии [91]. Патогенетическое влияние дефицита женских половых гормонов на сосудистый тонус явилось предпосылкой для изучения эффективности заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе. Duvernoy C.S. с соавторами продемонстрировали отсутствие динамики миокардиального кровотока на фоне холодной пробы и аденозин-индуцированной гиперемии по данным ПЭТ с ^{13}N -аммонием после 3-месячного комбинированного лечения гормональными препаратами (конъюгированные эквинные эстрогены и циклический микронизированный прогестерон) у женщин в постменопаузе. Правда, следует отметить, что в данном исследовании не учитывалось влияние на миокардиальный кровоток других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В другой работе той же группы исследователей отмечено положительное влияние монотерапии эстрогенами на коронарную гемодинамику, из чего авторы делают вывод о блокировании прогестероном вазодилатирующего эффекта эстрогенов [92]. Campisi R. с соавторами установили взаимосвязь между положительной динамикой коронарной гемодинамики и длительностью гормональной заместительной терапии [90]. Однократная внутривенная инъекция конъюгированных эквинных эстрогенов не приводила к увеличению миокардиального кровотока ни на фоне холодной пробы, ни при дипиридамол-индуцированной гиперемии. В то же время на фоне длительного лечения гормональными препаратами (более 7-8 лет) у женщин в постменопаузе без дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний прирост миокардиального кровотока, спровоцированный холодной пробой, был значимо выше по сравнению с группой, не получавшей заместительной терапии. При этом, не было выявлено достоверного различия между положительным эффектом монотерапии эстрогенами и комбинированным лечением. Авторами сделан вывод о положительном влиянии длительной гормонзаместительной терапии на эндотелиальную функцию коронарных артерий у женщин в постменопаузе без дополнительных факторов риска.

Миокардиальный кровоток и коронарный резерв у пациентов с сахарным диабетом

Кардиоваскулярная патология является основным фактором высокой летальности больных сахарным диабетом [93]. Как известно, при сахарном диабете выше частота ИБС и безболевой ишемии миокарда, чем в популяции пациентов с нормогликемией. Поражение сосудов сердца при этом заболевании сочетается с нарушением вегетативной иннервации. Специфическое поражение сосудов при сахарном диабете – диабетическая микроангиопатия – характеризуется утолщением базальной мембраны капилляров, венул и артериол, пролиферацией эндотелия, появлением микроаневризм, эндотелиальной дисфункцией. В патогенезе утолщения базальной мембраны принимают участие избыточное отложение PAS-позитивных веществ, преждевременное старение перicyтов и накопление коллагена. Помимо поражения микроциркуляторного русла определяется раннее развитие атеросклероза коронарных артерий. Исследования, посвященные изучению периферического кровотока на фоне острой гипергликемии ярко продемонстрировали нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, развивающееся независимо от концентрации инсулина в плазме крови [94, 95]. Результаты экспериментальных и клинических ПЭТ исследований коронарной гемодинамики в покое и на фоне нагрузочных проб свидетельствуют о значимом влиянии сахарного диабета на нарушение миокардиального кровотока. В работе Кжаега А. с соавторами отмечено, что значения кровотока в покое у больных с сахарным диабетом 2 типа и лиц контрольной группы не различаются, однако при диабете значительно снижен коронарный резерв, что выявлено при проведении холодовой и дипиридамоловой проб [95]. Аналогичные результаты были получены Nattori N. с соавторами у пациентов с сахарным диабетом 1 типа [96]. Авторами отмечено положительное влияние терапии антиоксидантом дефероксамином на вазодилатационную функцию коронарных артерий в ответ на холодовую пробу, что позволило сделать вывод о влиянии свободных радикалов на миокардиальный кровоток при 1 типе сахарного диабета. В исследовании Di Carli M.F. у молодых пациентов с сахарным диабетом снижение коронарного резерва определялось как при выполнении холодовой пробы, так и при аденозин-индуцированной гиперемии, что свидетельствовало о двойном генезе микроангиопатии, вследствие нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации и структурной перестройки артериальной стенки [97]. Более того, достоверного различия между значениями миокардиального кровотока у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа выявлено не было, что позволило авторам сделать вывод о ведущей роли гипергликемии в патогенезе нарушения сосудодвигательной функции при сахарном диабете. Физиологическая гиперинсулинемия у пациентов с сахарным диабетом сопровождается увеличением глобального миокардиального кровотока при пробе с дипиридамолом на 20% [98].

Таким образом, по результатам экспериментальных и клинических исследований, при патологических состояниях, ассоциирующихся с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, коронарная недостаточность в подавляющем большинстве случаев обуслов-

лена нарушением вазорелаксирующей функции эндотелия. Медикаментозная терапия, направленная на коррекцию артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета, гипострогенемии – в конечном счете приводит к устранению эндотелиальной дисфункции и способствует улучшению коронарной микроциркуляции.

Болезнь «Малых коронарных артерий»: особенности коронарной гемодинамики по результатам позитронной эмиссионной томографии

Принято считать, что клиническая симптоматика ИБС, в основном, определяется наличием и степенью выраженности атеросклероза эпикардиальных коронарных артерий. Тем не менее, по данным литературы, от 10% до 30% больных с клинико-инструментальными признаками ИБС по результатам селективной коронароангиографии имеют неизменные или малоизмененные коронарные артерии [99]. В 1973 г. канадский кардиолог H.G. Kemp охарактеризовал данное состояние как «болезнь малых коронарных сосудов» или коронарный X-синдром и обозначил его основные критерии: стенокардия напряжения (возможно в сочетании со стенокардией покоя), типичные ишемические изменения на ЭКГ при выполнении пробы с физической нагрузкой или при суточном мониторировании ЭКГ и отсутствие признаков атеросклероза в субэпикардиальных коронарных артериях по данным коронарографии [100]. В настоящее время существует множество гипотез, пытающихся объяснить патогенез развития ИБС при интактных коронарных артериях: генерализованная эндотелиальная дисфункция, тканевая инсулинорезистентность, гиперактивность симпатoadренальной системы, повышение болевой рецепторной чувствительности [101–106]. Отсутствие единых четких представлений об этиологии и патогенезе ИБС с ангиографически неизменными коронарными артериями осложняет разработку достоверных критериев неинвазивной диагностики данного заболевания. Невысокая специфичность ЭКГ нагрузочных тестов и отсутствие индуцированных нарушений регионарной сократимости при выполнении стресс-эхокардиографии уменьшают диагностическую пригодность данных методов при коронарном X-синдроме [107, 108]. В настоящее время в литературе активно обсуждается вопрос целесообразности применения радионуклидных методов лучевой диагностики у пациентов с коронарным X-синдромом. В работе Fragasso G с соавторами (1996) отмечены неравномерность аккумуляции РФП и высокая частота встречаемости феномена «обратного перераспределения» ^{201}Tl -хлорида в группе пациентов с коронарным X-синдромом [109]. Matsuo S с соавт. (2002) был сделан вывод о наличии у пациентов с коронарным X-синдромом регионарной ишемии миокарда, приводящей к нарушениям метаболизма и симпатической иннервации [110]. По данным исследования Mulero F. с соавторами при скintiграфии миокарда с ^{201}Tl -хлоридом в 91,6% случаев наблюдался эффект перераспределения РФП в участках исходной гипоперфузии, что предполагало ишемический генез заболевания [111]. Но Y.L. с соавторами обнаружили, что болевой синдром и депрессия сегмента ST при ЭКГ всегда сопровождались нарушениями перфузии миокарда у пациентов с болезнью «малых коронарных

сосудов» [112]. Тем не менее, результаты клинических исследований с использованием ПЭТ противоречат данным перфузионной сцинтиграфии. В работе Bottcher M. с соавторами абсолютные значения кровотока в покое были достоверно выше у пациентов с болезнью малых сосудов по сравнению с контрольной группой, при этом отмечался недостаточный прирост кровотока при дипиридамо-индуцированной вазодилатации [113]. В этой же работе описан нормальный прирост миокардиального кровотока в ответ на холодовую пробу и отсутствие его динамики на фоне приема L-аргинина, что позволило исключить влияние эндотелиальной дисфункции на коронарную микроциркуляцию. Holdright D.R. с соавторами изучали у больных с X-синдромом динамику миокардиального кровотока под воздействием различных вазодилатирующих агентов: папаверина, дипиридамола и аденозина [114]. Коронарный резерв на фоне инфузии аденозина и папаверина был достоверно выше, чем при дипиридамо-индуцированной гиперемии (4,5; 4,8 и 3,5 соответственно). По мнению авторов, ведущую роль в патогенезе коронарного X-синдрома играет нарушение метаболизма аденозина. Интрокоронарное введение аденозина провоцирует типичный ангинозный синдром при нормальных показателях коронарной микроциркуляции, что подтверждает обозначенную гипотезу [115]. Rosen S.D. с соавторами и Meeder J. с соавторами не выявили достоверного различия между значениями миокардиального кровотока в покое и на фоне холодной и дипиридамоловой проб у пациентов с X-синдромом и контрольной группой, и на основании полученных результатов авторы предполагают некоронарогенный характер болевого синдрома и ЭКГ изменений конечного желудочкового комплекса [116, 117]. Нормальный энергетический метаболизм миокарда, не зависящий от величины коронарного резерва у пациентов с болезнью малых коронарных артерий, также указывает на ишемическую природу заболевания [118]. В целом, вопрос патогенеза коронарного X-синдрома остается неясным и требует дальнейшего изучения.

Коронарная гемодинамика при кардиомиопатиях

Миокардиальный кровоток и коронарный резерв у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Гипертрофическая кардиомиопатия [ГКМП] – одна из основных форм кардиомиопатий, характеризующаяся гипертрофией стенок левого и изредка правого желудочка без расширения его полости и сопровождающаяся усилением систолической функции и диастолической дисфункцией [119]. В подавляющем большинстве случаев гипертрофия при этом заболевании бывает асимметричной с явным преобладанием утолщения межжелудочковой перегородки по сравнению со свободными стенками левого желудочка, что создает, помимо прочего, анатомическую основу для обструкции пути оттока крови из левого желудочка в аорту. По современным представлениям ГКМП является преимущественно генетически обусловленным заболеванием мышцы сердца, характеризующимся комплексом специфических морфофункциональных изменений и неуклонно прогрессирующим течением с высокой угрозой развития тяжелых жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти. Типичными морфологическими изменениями явля-

ются аномалия архитектоники сократительных элементов кардиомиоцитов, включающая в себя гипертрофию и дезориентацию мышечных волокон, развитие интерстициального фиброза и утолщение мышечного слоя интрамуральных коронарных артерий; при этом, как привило, эпикардиальные коронарные артерии структурно не изменены. Тем не менее, одним из наиболее частых клинических симптомов ГКМП является стенокардия напряжения. Для возникновения стенокардии имеются соответствующие условия даже в отсутствие атеросклероза коронарных артерий: увеличение потребности гипертрофированного миокарда в кислороде, особенно в период нагрузки, наличие «мышечных мостиков», сдавливающих в систоле и ранней диастоле интрамуральные сосуды и непосредственно ремоделирование сосудистой стенки коронарных артерий. Поэтому изучение особенностей коронарной гемодинамики у пациентов с ГКМП представляет особый интерес. Значения миокардиального кровотока в покое у пациентов с ГКМП сопоставимы с таковыми у лиц без сердечно-сосудистой патологии, в то же время на фоне дипиридамоловой пробы увеличение кровотока и, соответственно, коронарный резерв снижены [120, 121]. Krams R. обнаружили прямую зависимость между уменьшением диаметра мелких коронарных артерий вследствие процесса ремоделирования сосудистой стенки и степенью снижения коронарного резерва у пациентов с ГКМП и ангиографически интактными эпикардиальными артериями [122]. Целый ряд ПЭТ исследований продемонстрировал нарушение резерва вазодилатации не только в гипертрофированном миокарде межжелудочковой перегородки, но и в других интактных отделах левого желудочка. Авторы предполагают, что при ГКМП имеет место диффузное нарушение сосудодвигательной функции мелких интрамуральных артерий, обусловленное сосудистым ремоделированием и формированием периваскулярного фиброза, впоследствии подтвержденными при аутопсии [123, 124]. В итоге патология коронарной микроциркуляции при ГКМП, по мнению некоторых исследователей, может являться ключевым звеном в развитии синкопальных состояний, левожелудочковой дисфункции, желудочковой аритмии и внезапной смерти [125-128]. Следует отметить, что в исследовании Cecchi F. с соавторами нарушение коронарной микроциркуляции у больных ГКМП определено как независимый прогностический фактор риска внезапной смерти [129].

У значительного числа больных ГКМП традиционная фармакотерапия не позволяет эффективно влиять на симптоматику заболевания и не обеспечивает оптимального качества жизни. В таких случаях решается вопрос об использовании кардиохирургических методов, в частности, трансаортальной септальной миоэктомии, способной оказывать положительное влияние на внутрисердечную гемодинамику и функциональные нарушения, а также на прогноз заболевания. Seiler C. с соавторами продемонстрировали улучшение 10-летней выживаемости у оперированных больных до 84% по сравнению с 67% в группе пациентов, получавших медикаментозную терапию [130]. По результатам ПЭТ исследований септальная миоэктомия позитивно влияет на коронарный миокардиальный кровоток [131]. Значения

коронарного резерва в межжелудочковой перегородке были достоверно выше в группе пациентов после миоэктомии по сравнению с получавшими консервативную терапию, хотя в целом коронарный резерв у пациентов с ГКМП оказался значимо снижен по сравнению с группой контроля. Положительный эффект миоэктомии обусловлен уменьшением экстраваскулярной компрессии и улучшением диастолического расслабления левого желудочка, что, в свою очередь сопровождается улучшением коронарной микроциркуляции. Между тем, однако, миоэктомия не оказывает влияние на сосудистое ремоделирование при ГКМП.

Миокардиальный кровоток и коронарный резерв у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – полиэтиологичное заболевание миокарда, в основе которого лежит первичное поражение кардиомиоцитов, приводящее к нарушению контрактильной функции, расширению полостей сердца и прогрессирующей застойной сердечной недостаточностью. Патологоанатомическая картина заболевания характеризуется увеличением размеров полостей сердца; всегда имеется равномерное утолщение эндокарда, в миокарде свободных стенок левого желудочка и папиллярных мышцах, как правило, определяются диффузные фиброзно-склеротические изменения, редко распространяющиеся за пределы субэндокардиального мышечного слоя, при этом, обычно структурных изменений в сосудах сердца не наблюдается. Как известно, основными патогенетическими механизмами патологии коронарной микроциркуляции при ДКМП являются нарушения внутрисердечной гемодинамики, снижение перфузионного давления и экстраваскулярная компрессия интрамуральных сосудов [132, 133]. В ряде экспериментальных и клинических исследований продемонстрировано снижение миокардиального кровотока как в покое, так и на фоне проб с вазодилататорами [134–137]. Weiss с соавторами описывают взаимосвязь между величиной коронарного кровотока и гемодинамическими параметрами, в первую очередь частотой сердечных сокращений, систолическим утолщением стенок левого желудочка и конечным диастолическим давлением [137]. Авторы предполагают, что у больных ДКМП сохранена авторегуляция, направленная на поддержание баланса между коронарным кровообращением и метаболическими потребностями миокарда. В наблюдении Nowak B. с соавторами сообщается о пространственной неравномерности миокардиального кровотока в покое: наиболее высокие значения отмечены в области передней стенки левого желудочка и минимальные значения – в боковой стенке [138]. Neglia D. с соавторами продемонстрировали выраженное снижение коронарного резерва у пациентов с минимальными симптомами сердечной недостаточности, при этом не обнаружено взаимосвязи между показателями конечного диастолического давления и коронарного резерва [134]. На основании полученных результатов авторы делают вывод о первичном структурно-функциональном поражении малых сосудов сердца при ДКМП, которое может быть одной из причин нарушения коронарной гемодинамики при ДКМП. Широко обсуждается вопрос о патогенетическом влия-

нии эндотелиальной дисфункции на коронарную микроциркуляцию. В работе Sun D. с соавторами отмечено двухкратное снижение эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с ДКМП по сравнению с группой здоровых добровольцев [139]. Однако более позднее исследование Stolen K.Q. с соавторами не выявило взаимосвязи между величинами коронарного резерва и степени прироста кровотока в плечевой артерии на фоне пробы с реактивной гиперемией, отражающей функцию эндотелия периферических сосудов [140]. В то же время, надо учитывать, что эндотелиальная дисфункция периферических артерий не может быть корректно экстраполирована на коронарные артерии, что было доказано в исследованиях, посвященных сопоставлению результатов пробы с реактивной гиперемией и ПЭТ у здоровых добровольцев и пациентов ИБС и коронарным X-синдромом [141]. Результаты недавних исследований указывают на то, что нарушение коронарной микроциркуляции у пациентов с ДКМП имеет важное прогностическое значение, является независимым предиктором коронарных осложнений и ассоциируется с высоким риском внезапной смерти и прогрессированием сердечной недостаточности [142].

Заключение

В заключение следует отметить, что до настоящего времени ПЭТ остается «золотым стандартом» в оценке миокардиального кровотока, открывающим новые возможности в изучении патофизиологии коронарного кровообращения. Метод позволяет определить не только пространственное распределение, но и функциональную значимость нарушений внутрисердечной гемодинамики на уровне микроциркуляции. Определение объемного миокардиального кровотока в сочетании с нагрузочными пробами позволяет использовать метод для вычисления глобального и регионарного коронарного резерва при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, а также у лиц с факторами риска. Неинвазивная диагностика нарушений коронарной микроциркуляции также играет важную роль в стратификации риска кардиоваскулярных осложнений. Следует подчеркнуть особую значимость ПЭТ в объективной оценке эффективности современных медикаментозных и хирургических методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Treasure C.B., Vita J.A., Cox D.A., et al. Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1990;81 P:772-779.
2. Smite P., Williams S.B., Lipson D.E., et al. Endothelial release of nitric oxide contributes to the vasodilator effect of adenosine in humans. *Circulation*. 1995. – Vol. 92. – P.2135-2141.
3. Nees S.. The adenosine hypothesis of metabolic regulation of coronary flow in the light of newly recognized properties of the coronary endothelium. *Z Kardiol*. 1989. – Vol. 6. – P. 42-49.
4. Campisi R., Czemin J., Schroder H.L., et al. L-Arginine normalizes coronary vasomotion, in long-term smoker. *Circulation*, 1999. – Vol.99. – P. 491-497.
5. Zeiher A.M., Drexler H., Wollschlaeger H., et al. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *J Am Coll Cardiol* 1989. – Vol. 14. – P: 1181-1190.
6. Gould K.L. Coronary artery stenosis and reversing atherosclerosis Arnold, 1999, p.689

7. Shah A., Schelbert H.R., Schwaiger M. et al. Measurement of regional myocardial blood flow with N-13 ammonia and positron emission tomography in intact dogs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985. – Vol.5. – P. 92-100;
8. Bol A., Melin J.A., Vanoverschelde J.L., et al. Direct comparison of [13N]-ammonia and [15O]-water estimates of perfusion with quantification of regional myocardial blood flow by microspheres *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 512-525;
9. Goldstein R.A., Mullan N.A., Fisher D., et al. Myocardial perfusion rubidium-82. II. The effects of metabolic and pharmacologic interventions. *J. Nucl. Med.* 1986. – Vol. 24. – P. 907-915.;
10. Ahn J.Y., Lee D.S., Lee J.S., et al. Quantification of regional myocardial blood flow using dynamic H215O PET and factor analysis *J. Nucl. Med.* 2001. – Vol. 42. – P. 782-787
11. Gould KL, Mullan N. Routine clinical positron emission tomography for diagnostic cardiac imaging—a review *Herz.* – 1987. -N12. -P. 13-21.
12. Di Carli M., Czenin J., Hoh C.K., et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease *Circulation.* -| 1995. – N 1;91 (7). – P. 1944-1951.
13. Sambuceti G., Parodi O., Marzullo P., et al. Regional myocardial blood flow in stable angina pectoris associated with isolated significant narrowing of either the left anterior descending or left circumflex coronary artery. *Am J Cardiol.* 1993. – Vol. 72.- P. 990-994.
14. Uren N.G., Marraccini P., Gistri R., de Silva R., Camici P. G. Altered coronary vasodilator reserve and metabolism in myocardium subtended by normal arteries in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1993. – Vol. 22. – P. 650-658
15. Gould KL. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. I. Physiologic basis and experimental validation. *Am J Cardiol* 1978. – Vol. 41. – P. 267-278..
16. Schwaiger M., Hutchins G. Quantification of regional myocardial perfusion by PET: rationale and first clinical results *Eur Heart J.*-1995.-N14.-P. 14-23.
17. Uren N.G., Melin A.J. et al. Relation between Myocardial Blood Flow and the Severity of Coronary-Artery Stenosis *Eng J Med* 1994. – Vol 330. – P.1782-1788
18. Wilson RF, Marcus ML, White CW. Prediction of the physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation* 1987. – 75. – P.723-732.
19. Ryzhkova D.V., Mostova M.I., Zverev O.G., Kofal L.A., Tyutin L.A. Use of positron emission tomography and [13N]-ammonia to estimate the relationship between regional myocardial blood flow and coronary artery stenosis severity in patients with coronary heart disease *Eur. Radiology.*-2005.-Vol. 15, (Sup.-pl. 1), P. 402
20. Demer LL, Gould KL, Goldstein RA, et al. Assessment of coronary artery disease severity by positron emission tomography: comparison with quantitative arteriography in 193 patients. *Circulation* 1989;79:825-835.
21. Gould KL, Kelley KO, Bolson EL. Experimental validation of quantitative coronary arteriography for determining pressure-flow characteristics of coronary stenosis. *Circulation* 1982;66 P:930-937
22. Kirkeeide RL, Gould KL, Parsel L. Assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VII. Validation of coronary flow reserve as a single integrated functional measure of stenosis severity reflecting all its geometric dimensions. *J Am Coll Cardiol* 1986;7 P:103-113.
23. Goldstein RA, Kirkeeide RL, Demer LL, et al. Relation between geometric dimensions of coronary artery stenoses and myocardial perfusion reserve in man. *P J Clin Invest* 1987;79 P:1473-1478.
24. Sambuceti G, Parodi O, Marzullo P, et al. Regional myocardial blood flow in stable angina pectoris associated with isolated significant narrowing of either the left anterior descending or left circumflex coronary artery. *Am J Cardiol.* 1993;72:990-994.
25. Yonekura K, Yokoyama I, Ohtake T, et al. Reduced myocardial flow reserve in anatomically normal coronary arteries due to elevated baseline myocardial blood flow in men with old myocardial infarction *J Nucl Cardiol.* 2002;9 P:62-67.
26. Fujiwara M., Tamura T., Yoshida K., et al. Coronary flow reserve in angiographically normal coronary arteries with one-vessel coronary artery disease without traditional risk factors. / *Eur Heart J.* 2001;22 P:479-487.
27. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995. 92 P:657-671,
28. Smith SC. Risk-reduction therapy: The challenge to change. *Circulation* 1996;93 P:2205-2211.
29. Little WC, Braden G, Applegate RJ. Angiographic evaluation of the extent and progression of coronary artery disease: Limitations of «lumenology.» *Council Newslett Clin Cardiol.* Spring Issue, 1995. P: 6-11.
30. Downes TR, Applegate RJ. The underlying coronary lesion in myocardial infarction: Implications for coronary angiography. *Clin Cardiol* 1991, 14 P:868-74.
31. Nakagawa Y., Gould K.L. Longitudinal base to apex perfusion gradients by diprydamole positron emission tomography indicate diffuse coronary atherosclerosis *Circulation* 1996. 94, P:1602.
32. Gould K.L. Assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. IV: Limits of stenosis detection by idealized, experimental, cross-sectional myocardial imaging *Am J Cardiol.* 1978, 42 P:761-68.
33. Nakagawa Y., Gould K.L. Longitudinal base to apex perfusion gradients by diprydamole positron emission tomography indicate diffuse coronary atherosclerosis *Circulation* 1996. 94, P:1602
34. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension *Ann. Intern. Med.* – 1991.- 114. – P:345-352;
35. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study *N. Engl. J. Med.* – 1990. – 322. – P:1561-1566;
36. Strauer B.E. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease *Am. J. Cardiol.* – 1979.- 44.- P. 999 -1006;
37. Vogt M., Motz W., Strauer B.E. Coronary haemodynamics in hypertensive heart disease *Eur. Heart J.* – 1992. – 13. – Suppl D. – P: 44-49;
38. Laine H., Katoh C., Luotolahti M., et al. Myocardial oxygen consumption is unchanged but efficiency is reduced in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy *Circulation.* – 1999.- 100.- P: 2425-2430;
39. Opherk D., Mall G., Zebe H., et al. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with angina and normal coronary arteries *Circulation.* – 1984. – 69. – P: 1-7;
40. Marcus M.L., Doty D.B., Hiratzka L.F., et al. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries *N. Engl. J. Med.* – 1982. – 307. – P: 1362-1367;
41. Pichard A.D., Gorlin R., Smith H., et al. Coronary flow studies in patients with left ventricular hypertrophy of the hypertensive type *Am. J. Cardiol.* – 1981. – 47. – P: 547-554;
42. Schwartzkopff B., Motz W., Frenzel H., et al. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension *Circulation.* – 1993. – 88. – P: 993-1003;
43. Kozakova M., Palombo C., Pratali L., et al. Mechanisms of coronary flow reserve impairment in human hypertension *J. Hypertension.* – 1997. – 29. – P: 551-559;

44. Шляхто Е. В., Конради А. О., Моисеева О. М. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни Тер. Архив. – 2004. – №6. – С: 51-57;
45. Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональное изменение миокарда у больных гипертонической болезнью Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 49-55.
46. Laine H., Raitakari O.T., Niinikoski H. Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension J. Am.Coll.Cardiol. – 1998. – 32. – P: 147-153;
47. Akinboboye O.O., Chou R.L., Bergmann S.R. Myocardial blood flow and efficiency in concentric and eccentric left ventricular hypertrophy Am. J. of Hypertension. – 2004. -17. -P:433-438;
48. Gimelly A., Schneider-Eicke J., Neglia D. et al. Homogeneously reduced versus regionally myocardial blood flow in hypertensive patients: two different patterns of myocardial perfusion associated with degree of hypertrophy. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – 31. – P: 366-373;
49. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, et al. Quantitative analysis of narrowing of intramyocardial small arteries in normal heart, hypertensive hearts, and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 1986;75:1130-1139.
50. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JJ, Epstein SE, Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. N Engl J Med. 1990;323:22-27.
51. Schwartzkopff B., Motz W., Frenzd H., Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. Circulation. 1993;88:993–1003
52. Schwartzkopff B., Mundhenke M., Strauer BE. Remodelling of intramyocardial arterioles and extracellular matrix in patients with arterial hypertension and impaired coronary reserve. Eur Heart J. 1995;16(suppl I):82-86.
53. Wangler RD, Peters KG, Marcus ML, Tomanek RJ. Effects of duration and severity of arterial hypertension and cardiac hypertrophy on coronary vasodilator reserve. Circ Res. 1982;51 P:10-18.
54. Ghali J.K., Liao Y., Cooper R.S. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease J Am Coll Cardiol. – 1998. – 31. – P: 1635-1640;
55. Рыжкова Д.В., Красильникова Л.А., Нифонтов Е.М., Тютин Л.А. Коронарная гемодинамика при гипертрофии миокарда левого желудочка по результатам позитронной эмиссионной томографии с ¹³N-аммонием. Бюллетень научно-исследовательского института кардиологии имени В.А.Алмазова, 2005. – Том. III, N. 1. – С.41-42
56. Dayanikli F., Grambow D., Muzik O., et al. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography Circulation. – 1994. – Vol. 90.- P: 808-817;
57. Yokoyama I., Ohtake T., Momomura S., et al. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis Circulation. – 1996. – Vol. 94.- P: 3232-3238
58. Yokoyama I, Murakami T, Ohtake T, et al. Reduced coronary flow reserve in familial hypercholesterolemia. J Nucl Med. 1996;37:1937-1942.
59. Pitkanen Q, Nuutila P, Raitakari OT, et al. Coronary flow reserve in young men with familial combined hyperlipidemia. Circulation. 1999;99:1678-1684.
60. Kaufmann P.A., Gnechi-Ruscione T. Et al. Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2000;36 P:103-109.
61. Hein W.H., Kuo L., LDLs impair vasomotor function of the coronary microcirculation: role of superoxide anions. Circ Res 1998;83 P:404-414.
62. Tamaj O., Matsuoka H., Itabe H., et al., Single LDL-apheresis improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans Circulation. 1997;95 P:76-82.
63. Drexler H., Zeiher A.M., Meinzer K., et al., Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. Lancet 1991; 338 P:1546-1550.
64. Creager M.A., Gallagher S.J., Giered X.J., et al., L-Arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. J Clin Invest. 1992;90 P:1248-1253.
65. Schindler T.H., Nitzsche E.U., Munzel T., et al., Coronary vasoregulation in patients with various risk factors in response to cold pressor testing: contrasting myocardial blood flow responses to short- and long-term vitamin C administration. Am Coll Cardiol. 2003 Sep 3;42(5) P:814-22.
66. Treasure C.B., Klein J.L., Weintraub W.S., et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 1995; 332 P: 481-487.
67. Anderson T.J., Meredith I.T., Yeung A.C., et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. N Engl J Med. 1995;332 P:488-493.
68. Guethlin M., Kasel A.M., Coppenrath K., et al. Delayed response of myocardial flow reserve to lipid-lowering therapy with fluvastatin. Circulation. 1999;99 P:475-481
69. Gould K.L., Martucci J.P., Goldberg D.I., et al. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography and dipyridamole in patients with coronary artery disease. Circulation 1994. – Vol. 89. – P: 1530-1538
70. Baller D., Notohamiprodjo G., Gleichmann U., et al. Improvement in coronary flow reserve determined by positron emission tomography after 6 months of cholesterol-lowering therapy inpatients with early stages of coronary atherosclerosis Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P: 2871-2875
71. Yokoyama I., Yonekura K., Inoue Y., et al. Long-term effect of simvastatin on the improvement of impaired myocardial flow reserve in patients with familial hypercholesterolaemia without gender variants J. Nucl. Cardiol. – 2001. – Vol. 8., – P: 445-451
72. Yokoyama I., Inoue Y., Moritan T., et al. Impaired myocardial vasodilation during hyperaemic stress is improved by simvastatin but not by pravastatin in patients with hypercholesterolaemia Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P: 671-679
73. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, et al., Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. Circulation. 1992;86 P:1664-1669.
74. Davis J.W., Shelton L., Eigenberg D.A., et al. Effects of tobacco and non-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets Ann Pharmacol Ther.- 1985; Vol. 37. – P:529-533;
75. Kugiyama K., Yasue H., Ohgushi M., et al. Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers. J Am Coll Cardiol.1996; Vol. 28 P:1161-1167
76. Reinders JH, Brinkman HI, van Mourik JA, de Croot PG. Cigarette smoke impairs endothelial cell prostacyclin production. Arteriosclerosis.1986;Vol. 6 P:15-23
77. Adams MR, Jessup W, Celerinajer DS. Cigarette smoking is associated with increased human monocyte adhesion to endothelial cells: reversibility with oral L-arginine but not vitamin C. J Am Coll Cardiol. 1997; Vol. 29 P:491-497;
78. Meade T.W., Vickers M.V., Thompson S.G., Epidemiological characteristics of platelet aggregability. BMJ. 1986; Vol. 290 P:428-432
79. Wilhdmsen L., Svardsudd K., Korsan-Bengtson K., Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. N Engl J Med. 1984; Vol. 311 P:501-505
80. Sumida H., Watanabe H., Kugiyama K., at el., Does passive smoking impair endothelium-dependent coronary artery dilation in women? J Am Coll Cardiol. 1998;31 P:811-815.
81. Kaufmann PA., Gnechi-Ruscione T, et al., Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary restores circulatory function. Circulation. 2000;102 P:1233-1238.

82. Campisi R., Czernin J., Schoder H., et al Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P: 119-125
83. Morrow J.D., Frei B., Longmire A.W., et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. *N Engl J Med*. 1995; Vol. 332 P:1198-1203;
84. Murohara T., Kugiyama K., Ohgushi M., Cigarette smoke extract contracts isolated porcine coronary arteries by superoxide anion-mediated degradation. *Am. J. Physiol*. 1994; Vol. 266 P:H874-H880;
85. Heitzer T., Just H., Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation*. 1996; Vol. 94 P:6-9
86. Campisi R., Czernin J., Schoder H., et al L-arginine normalizes coronary vasomotion in long-term smokers *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P: 491-497
87. Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н. Нейрогуморальная регуляция и состояние репродуктивной системы женского организма в период угасания ее функции Руководство по эндокринной гинекологии / Под. редакцией Е.М.Вишляевой. – М.: ООО “Медицинское информационное агенство”, 1998. – С. 175-194.
88. Fisher N.D., Ferri C., Bellini C., et al., Age, gender and non-modulation. A sexual dimorphism in essential hypertension *Hypertension*. – 1997. – V.29, N 4. – P: 980-985.
89. Oparil S., Chen Y.-F. Cardiovascular disease in women: an overview *Hypertension after menopause*. – Berlin, New York, 1997. – P:3-19
90. Campisi R., Nathan L., Pampaloni M.H., et al., Noninvasive assessment of coronary microcirculatory function in postmenopausal women and effects of short-term and long-term estrogen administration *Circulation*. 2002 105 P:425-430
91. Duvernoy C., Martin J., Briesmiester K., et al., Myocardial blood flow and flow reserve in response to hormone therapy in postmenopausal women with risk factors for coronary disease *J Clin Endocrinology & Metabolism* 2004 Vol. 89, No. 6 P:2783-2788
92. Duvernoy C., Rattenhuber J., Seifert-Klauss V., et al., Myocardial blood flow and flow reserve in response to short-term cyclical hormone replacement therapy in postmenopausal women *J Gend Specif Med*. – 2001. – V.4. P:21-27.
93. Garcia M.J., Mc Namara P.M., Gordon T., Kannel W.B. Morbidity and mortality in diabetics, in the Framingham population: sixteen year follow-up study. *Diabetes*. 1974; 23 P:105-111.
94. Kawano H., Motoyama T., Hirashima O., et al Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999;34 P:146-154.
95. Kjaer A., Meyer C., Neilsen F. S., Dipyridamole, cold pressor test, and demonstration of endothelial dysfunction: a PET study of myocardial perfusion in diabetes *J Nucl Med*. – 2003. – Vol. 44. – P:19-23.
96. Hattori N., Schnell O., Bengel F.M., et al., Deferoxamine improves coronary vascular responses to sympathetic stimulation in patients with type 1 diabetes mellitus *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Vol. 29(7) P:891-898.
97. Di Carli M.F., Janisse J., Grunberger G., Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41 P:1387-1393,
98. Sundell J., Nuutila P., Laine H., et al., Dose-dependent vasodilating effects of insulin on adenosine-stimulated myocardial blood flow *Diabetes*. – 2002.. -Vol. 51. – P: 1125-1130.
99. Kaski J.C., Rosano G.C., Collins P., Nihoyannopoulos P., et al., Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function-long term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995; Vol. 25 P:807-14.
100. Kemp H.G. Jr. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; Vol/ 32 P:375-6.
101. Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R, Buzzigoli G, Pecori N, L'Abbate A, Marzilli M. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991;17 P:1461-1470.
102. Reaven G. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human diabetes. *Diabetes* 1988;37 P:1595-1607.
103. Chauhan A, Foote J, Petch MC, Schofield PM. Hyperinsulinemia, coronary artery disease and syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1994;23 P:364-368.
104. Masseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991;17 P: 499-506.
105. Cannon RO, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1983;1 P:1359-73.
106. Shapiro LM, Crake T, Poole-Wilson PA. Is altered cardiac sensation responsible for chest pain in patients with normal coronary arteries? Clinical observation during catheterization. *Br Med J* 1988;296 P:170-1
107. Nihoyannopoulos P, Kaski JC, Crake T, Maseri A J Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X *Am Coll Cardiol*. 1991 Nov 15;18(6):1463-70
108. Zouridakis E.G., Cox I.D., Garcia-Moll X. Et al., Negative stress echocardiographic responses in normotensive and hypertensive patients with angina pectoris, positive exercise stress testing, and normal coronary arteriograms. *Heart*. – 2000. – Vol. 83(2) P:141-146.
109. Fragasso G., Rossetti E., Dosio F., et al., High prevalence of the thallium-201 reserve redistribution phenomenon in patients with syndrome X *Eur Heart J*. – 1996. – Vol. 17 (10) P: 1459-1461.
110. Matsuo S, Nakamura Y, Matsumoto T, Takahashi M, Kinoshita M. Detection of coronary microvascular disease by means of cardiac scintigraphy. *Can J Cardiol* 2002; 18 (2) P: 183-186.
111. Mulero F., Ruiz-Ros J., Nuno de la Rosa J., Castellon M., et al., Utility of 201Tl washout in syndrome X patients *Rev Esp Med Nucl*. 1999 Vol. 18(5) P: 331-335.
112. Ho Y.L., Wu C.C., Yen R.F. et al., Comparison of ischemic patterns in myocardial bridge and syndrome X: evaluation by dobutamine stress echocardiography and stress thallium-201 SPECT *J Formos Med Assoc*. 2001 Vol. 100(2) P: 83-88.
113. Bottcher M, Botker HE, Sonne H, Endothelium-dependent and -independent perfusion reserve and the effect of L-arginine on myocardial perfusion in patients with syndrome X *Circulation* 1999 Vol. 99(14) P: 1795-1801
114. Holdright D.R., Lindsay D.C., Clarke D., et al., Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries *British Heart Journal*, 1993, Vol. 70, P: 513-519
115. Lagerqvist B, Sylven C, Beermann B, Helmius G, Waldenstrom A. Intracoronary adenosine causes angina pectoris like pain: an inquiry into the nature of visceral pain *Cardiovasc Res*. 1990;24 P:609-613
116. Rosen S.D., Uren N.G., Kaski J.-C., et al. Coronary vasodilator reserve, pain perception and gender in patients with syndrome X. *Circulation* 1994; 90 P:50–60
117. Meeder J.G., Blanksma P.K., van der Wall E.E., et al., Coronary vasomotion in patients with syndrome X: evaluation with positron emission tomography and parametric myocardial perfusion imaging *Eur J Nucl Med*. – 1997;24(5) P:530-537
118. Botker H.E., Sonne H.S., Bagger J.P., Nielsen T.T. Impact of impaired coronary flow reserve and insulin resistance on myocardial energy metabolism in patients with syndrome X *Am J Cardiol*. 1997, 15;79(12) P:1615-1622
119. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии / “Фолиант”, – 1997. – 317 С.
120. Kawada N., Sakuma H., Yamakado T., et al., Hypertrophic cardiomyopathy: MR measurement of coronary blood flow and vasodilator flow reserve in patients and healthy subjects *Radiology*. 1999; 211 P:129-135

121. Radvan J., Choudhury L., Sheridan D.J., Camici P.G. Comparison coronary vasodilator reserve elite rowing athletes versus hypertrophic cardiomyopathy *Am J Card.* – 1997. – Vol. 80. – P: 1621-1623.
122. Krams R., Kofflard M.J.M., Duncker D.J., et al., Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation *Circulation.* 1998;97 P:230-233.
123. Basso C., Thiene G., Corrado D., et al., Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol.* 2000; Vol. 31 P:988-998.
124. Maron B.J., Wolfson J.K., Epstein S.E., Roberts W.C. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Coll Cardiol.*, 1986; Vol. 8 P: 545-557.
125. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA.* 2002; 287 P:1308-1320.
126. Dilsizian V., Boao R.O., Epstein S.E., Fananapazir L. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22 P:796-804.
127. Lazzaroni E., Picano E., Morozzi L., et al. Dipyridamole-induced ischemia as a prognostic marker of future adverse cardiac events in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy: Echo Persantine Italian Cooperative (EPIC) Study Group, Subproject Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 1997;96 P: 4268-4272.
128. Yoshida N., Ikeda H., Wada T. et al. Exercise-induced abnormal blood pressure responses are related to subendocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;32 P:1938-1942.
129. Cecchi T., Olivotto I., Gistri R., et al., Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;349 P:1027-1035.
130. Seiler C., Hess O.M., Schoenbeck M., et al. Long-term follow-up of medical versus surgical therapy for hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17 P:634-642
131. Jorg-Ciopor M., Namdar M., Turina J, et at. Regional myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy: impact of myectomy *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 128, P:163-169.
132. Opherck D., Schwarz F., Mall G., et al. Coronary dilatory capacity in idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 16 patients. *Am J Cardiol.* 1983;51 P:1657-1662.
133. Inoue T., Sakai Y., Morooka S., et al. Coronary flow reserve in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1993;125 P: 93-98.
134. Neglia D., Parodi O., Gallopirt M., et at. Myocardial blood flow response to pacing tachycardia and to dipyridamole infusion in patients with dilated cardiomyopathy without overt heart failure: a quantitative assessment by positron emission tomography. *Circulation.* 1995;92 P:796-804.
135. Canetti M., Akhter M.W., Lerman A., et ai. Evaluation of myocardial blood flow reserve in patients with chronic congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;92 P:1246-1249.
136. Merlet P., Mazoyer B., Hittinger L., et al. Assessment of coronary reserve in man: comparison between positron emission tomography with oxygen-15-labeled water and intracoronary Doppler technique. *J Nucl Med.* 1993;34 P:1899-1904.
137. Weiss M.B., Ellis K., Sciacca R., et al. Myocardial blood flow in congestive and hypertrophic cardiomyopathy: relationship to peak wall stress and mean velocity of circumferential fiber shortening. *Circulation.* 1976;54 P:484 -494.
138. Nowak B., Stellbrink C., Schaefer W.M., et al. Comparison of regional myocardial blood flow and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block: role of wall thickening. *J Nucl Med* 2004;45 P:414-418.
139. Sun D., Huang A., Zhao G., et al. Reduced NO-dependent arteriolar dilation during the development of cardiomyopathy *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000. – Vol. 278. P: H461-H468.
140. Stolen K.Q., Kemppainen J., Kalliokoski K.K., et al. Myocardial perfusion reserve and peripheral endothelial function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy *Am J Cardiol.* 2004 Jan 1;93(1) P: 64-68.
141. Bottcher M., Madsen M.M., Refsgaard J., et al. Peripheral flow response to transient arterial forearm occlusion does not reflect myocardial perfusion reserve. *Circulation.* 2001; 103 P:1109-1114.
142. Neglia D., Michelassi C., Trivieri M.G., et al Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction *Circulation.* 2002; 105 P:186-193