

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ЕГО КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

УДК 616.12

Р.С. Карпов, Е.Н. Павлюкова, А.В. Врублевский, В.И. Чернов, В.Ю. Усов

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск

В статье обсуждаются методические аспекты и диагностические возможности современных радионуклидных, томографических и ультразвуковых методов исследования в верификации коронарного атеросклероза

Ключевые слова: атеросклероз коронарных артерий, перфузионная сцинтиграфия миокарда, магнитно-резонансная и электронно-лучевая томография, тканевое доплеровское изображение миокарда, чреспищеводная и трансторакальная ультразвуковая доплерография коронарных артерий

В последнее десятилетие бурный рост новых радионуклидных, томографических и ультразвуковых технологий позволил существенно улучшить качество диагностики ишемической болезни сердца (ИБС), включая доклинические стадии.

Так, в настоящее время способы радионуклидной индикации занимают одну из ведущих позиций в диагностике ИБС. В первую очередь, это относится к *перфузионной сцинтиграфии* миокарда, поскольку нарушение коронарного кровообращения является основным звеном патогенеза указанного заболевания. Благодаря высокой информативности и неинвазивности сцинтиграфии сердца количество таких процедур в Европе удваивается каждые 5 лет, значительно опережая динамику роста числа других исследований в кардиологии.

В Европе для перфузионной сцинтиграфии сердца используют ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метокси-изобутил-изонитрил ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ), на долю которых приходится 36, 35 и 29% от общего объема исследований соответственно.

Патофизиологической основой применения ^{201}Tl является его биологическое сходство с ионами K^+ . Благодаря этому ^{201}Tl распределяется в миокарде пропорционально коронарному кровотоку [25]. Однако к недостаткам ^{201}Tl следует отнести весьма дорогое и сложное его производство на высокоэнергетических ускорителях. Кроме того, использование этого нуклида сопряжено с высокой лучевой нагрузкой на организм пациен-

та из-за длительного периода полураспада ^{201}Tl ($T_{1/2}=72$ ч) [25].

Указанных недостатков лишен хлорид ^{199}Tl -таллия, технология производства и использования которого была разработана сотрудниками ФГНУ НИИ ядерной физики и ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск) [2]. Этот радионуклид может быть получен на циклотронах малой мощности, что позволяет более чем в два раза уменьшить стоимость диагностической дозы, а короткий период полураспада ^{199}Tl ($T_{1/2}=7,4$ ч) позволяет в 4-15 раз снизить лучевые нагрузки на больного по сравнению с ^{201}Tl [22].

Изотопы таллия перераспределяются в миокарде за счет относительно быстрого вымывания нуклида из интактных кардиомиоцитов и задержки выведения радиофармпрепарата из ишемизированной зоны [8]. Благодаря этому феномену, с помощью однократной инъекции ^{201}Tl или ^{199}Tl на пике нагрузки с регистрацией ранних и отсроченных сцинтиграмм можно выделить преходящие и стабильные дефекты перфузии (Рис. 1). Преходящие дефекты перфузии визуализируются в областях транзиторной ишемии, а стабильные соответствуют, как правило, зоне инфаркта миокарда или рубца, однако могут наблюдаться также в областях гибернации или стэннинга [33].

Комплексы технеция $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ [12] и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин [42] накапливаются в кардиомиоцитах путем пассивной диффузии и не перераспределяются в миокарде, вследствие чего

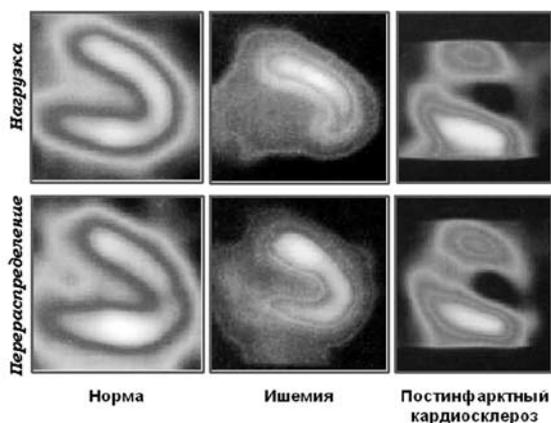


Рис. 1. Ранние и отсроченные томосцинтиграммы, выполненные после инъекции ^{201}Tl на пике физической нагрузки. Нормальное распределение препарата, преходящий и стабильный дефекты перфузии

для дифференциальной диагностики ишемии и постинфарктного кардиосклероза при обследовании пациентов выполняют две инъекции: на пике нагрузочной пробы и в покое [12]. Благодаря короткому периоду полураспада $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2}=6$ ч), идеальному спектру излучения и невысокой цене эти радиофармпрепараты завоевывают все большую популярность в мировой практике.

Чувствительность скintiграфических исследований коронарной микроциркуляции возрастает по мере увеличения у обследуемых пациентов числа стенозированных коронарных артерий [18]. Этот показатель для $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сцинтиграфии составил при поражении 1, 2 и 3 венечных артерий, соответственно, 84, 96,6 и 97% [2]. Вместе с тем при равномерной выраженности стеноза всех

трех крупных коронарных артерий сохраняется возможность получения «ложноотрицательного» результата [35]. Ориентиром для постановки правильного диагноза в этой ситуации может служить некоторая перфузионная гетерогенность, сочетающаяся с дилатацией полости левого желудочка. Кроме того, в таких случаях, как правило, имеется несоответствие между практически «нормальным» скintiграфическим изображением и тяжелой ангинозной симптоматикой [35].

Скintiграфическое исследование миокарда с ^{201}Tl более чувствительно у мужчин, чем у женщин, что объясняется экранированием гамма-квантов тканью молочной железы у женщин [17].

Особого внимания заслуживают факты выявления дефектов накопления ^{201}Tl в миокарде больных с ангиографически неизменными венечными артериями [2], указывающие, по мнению авторов, на то, что в развитии и прогрессировании ИБС немаловажную роль играют нарушения микроциркуляции. В диагностике такой формы ИБС, когда клиника коронарной недостаточности протекает на фоне сохраненного кровотока по магистральным артериям (так называемая «болезнь малых коронарных сосудов»), методы радионуклидной индикации имеют неоспоримый приоритет [10, 29].

Перфузионная скintiграфия миокарда может весьма эффективно использоваться и для прогнозирования кардиальных событий у пациентов с коронарной недостаточностью [19, 22, 23].

Перспективным направлением является изучение миокардальной перфузии с помощью низкопольной магнитно-резонансной (МР) то-

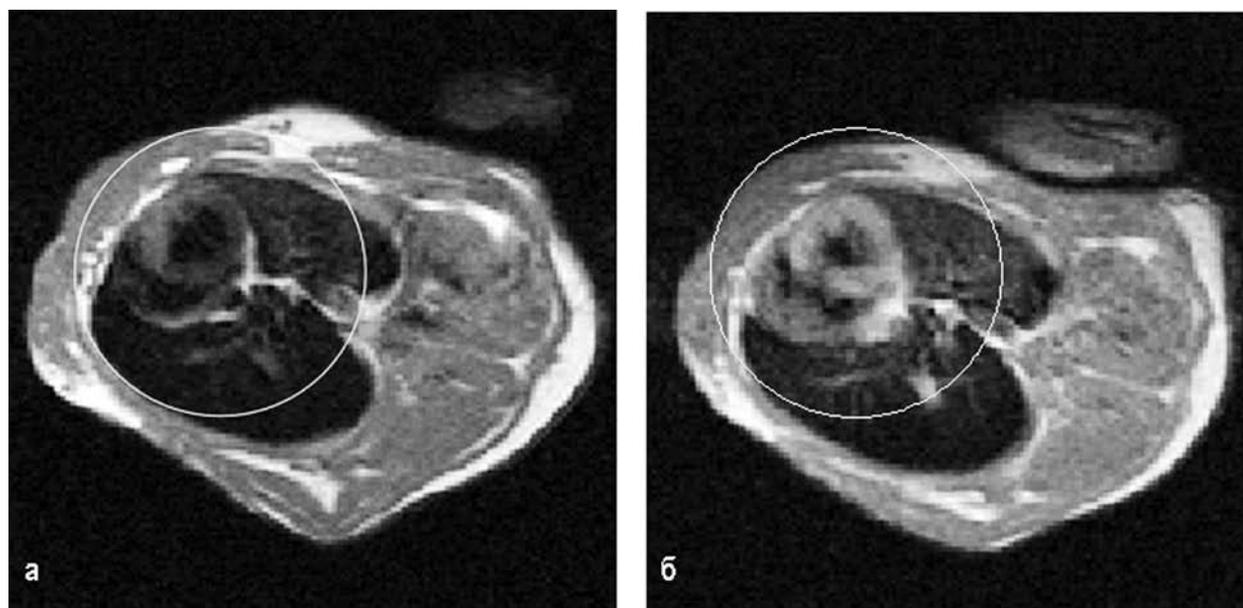


Рис. 2. МРТ-визуализация перфузии миокарда с контрастированием MnCl_2 в эксперименте а – до введения MnCl_2 ; б – через 10 мин. после введения MnCl_2

мографии. Одним из возможных элементов — парамагнетиков, накапливающихся в достаточных количествах в миокарде — является марганец (Mn). Мы попытались в эксперименте оценить возможность использования $MnCl_2$ для контрастирования миокарда при использовании низкочастотного МР томографа — наиболее распространенного в России и республиках бывшего СССР. Данные опытов *in vitro* и *in vivo* показывают, что Mn достоверно и значительно усиливает интенсивность изображения миокарда при введении $25 \mu M/kg$ веса (Рис. 2). Существенно, что токсических эффектов у экспериментальных животных в виде изменений температуры тела, периферической крови, характера поведения отмечено не было. При этом изображения были получены с помощью наиболее простого и доступного в современных условиях низкочастотного МР томографа. Это позволяет предполагать, что $MnCl_2$, если удовлетворит всем токсикологическим критериям, сможет послужить для визуализации перфузии сердечной мышцы и в клинических условиях. $MnCl_2$ как внутриклеточный контрастный препарат-парамагнетик заслуживает детального изучения в аспекте его клинического использования для перфузионной МР томографии миокарда, в особенности с помощью низкочастотных томографов.

Одним из методов, позволяющих выявить сосудистое ремоделирование на ранних стадиях коронарного атеросклероза, является *электронно-лучевая томография*. Анализ взаимосвязи диаметра коронарной артерии и включения кальция в сосудистую стенку у больных с ангиографически нормальными и малоизмененными коронарными артериями показал, что коронарный кальций является не только маркером атеросклеротического поражения, но и критерием компенсаторного сосудистого ремоделирования. Следует отметить, что анализ коронарных обызвествлений с помощью электронно-лучевой томографии позволяет получить непосредственное подтверждение наличия и распространенности коронарного атеросклероза. Изучение механизмов кальциноза свидетельствует о том, что это не пассивная адсорбция кристаллов фосфата кальция в пораженных артериях, как считалось ранее, а активный процесс, похожий на формирование кости, биохимически тесно связанный с развитием атеросклеротической бляшки. Многочисленными исследованиями показано, что общая площадь коронарного кальциноза, определенная с помощью электронно-лучевой томографии, линейно коррелирует с общей площадью атеросклеротического поражения как в отдельных сегментах коронарных артерий, так и в коронарном бассейне в целом [4].

Традиционная стресс-эхокардиография (Стресс-ЭхоКГ) в серошкальном изображении широко применяется в клинической практике для выявления скрытой коронарной недостаточности, определения прогноза у больных ИБС, а также у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, для оценки стратификации риска перед выполнением реваскуляризации [14, 16, 28, 38, 43]. Тем не менее Стресс-ЭхоКГ имеет ряд ограничений и зависит не только от качества серошкального изображения [27], но и связана с субъективизмом интерпретации серошкального изображения, поскольку каждый врач имеет свой порог идентификации движения стенки левого желудочка (ЛЖ) [21, 41].

Тканевое доплеровское изображение миокарда (*Tissue Doppler Imaging, TDI*) — это новый метод, позволяющий количественно оценить амплитуду и скорость движения различных структур миокарда. Поэтому включения в протокол стресс-ЭхоКГ режимов тканевого доплеровского изображения миокарда позволяет выявить ранние проявления преходящей ишемии миокарда, которые предшествуют появлению локальной систолической дисфункции. Самым большим достоинством тканевого доплеровского изображения миокарда является неинвазивная оценка продольной функции ЛЖ (от фиброзного кольца (ФК) и от базального сегмента к верхушке) и правого желудочков (ПЖ) из апикальной позиции, поскольку установлено, что продольные волокна в субэндокардиальном слое более чувствительны к ишемии по сравнению с циркулярными волокнами [11, 26] при нормальном утолщении миокарда.

В настоящее время используются следующие режимы TDI: импульсное тканевое доплеровское исследование и режимы постпроцессинговой количественной обработки двумерных цветовых доплеровских данных — *Tissue Velocity Imaging, Strain Rate/Strain, Tissue Tracking*.

Импульсное тканевое доплеровское исследование позволяет получать доплеровский спектр движения тех участков миокарда или сердечной структуры (например митрального или трикуспидального ФК или какого-либо сегмента миокарда), которые попадают в выбранный контрольный объем на протяжении сердечного цикла. Преимуществом этого метода по сравнению с визуализацией в В-режиме является техническая простота и независимость от серошкального изображения эндокарда ЛЖ. Недостаток этого метода обуславливается тем, что на экскурсию движения ФК митрального клапана (МК) влияют анатомические особенности и функциональное состояние левого предсердия. Относительным не-

достатком этого режима является то, что можно исследовать лишь один сегмент в режиме *on-line*. Целенаправленно исследуя сегменты миокарда ЛЖ, можно оценить сегментарную сократимость, а оценивая движение фиброзных колец — глобальную (продольную) функцию желудочков. Данный режим присутствует во всех современных ультразвуковых диагностических системах.

Тканевой доплеровский спектр движения каждого сегмента состоит из трех пиков (Рис. 3). Первый «положительный» пик «s» соответствует систолическому движению сегмента. Волна «e» соответствует периоду раннего диастолического наполнения. Затем, вслед за периодом диастазиса, следует второй, «негативный» пик «a». Следует отметить, что в норме значение показателя отношения пиков «e/a» всегда равно единице или больше единицы. По тканевому доплеровскому спектру можно оценить временные показатели — время изоволюмического сокращения («ivc») и время изоволюмического расслабления («ivrt»). Время изоволюмического сокращения определяется от начала зубца Q комплекса QRS на ЭКГ до пика систолической волны «s». Период изо-

волюмической релаксации («ivrt») определяется от второго тона фонокардиограммы или от конца систолического пика «s» до начала первого «негативного» пика «e».

Значения пиков «s» и «e» зависят как от локализации сегмента, в частности, наибольшие значения в базальных сегментах, а наименьшие — в верхушечных, так и от локализации стенки ЛЖ — наименьшие значения выявляются в переднем и перегородочном сегментах. Значения пика «s» от ФК МК и от сегментов ЛЖ не зависят от возраста. Значения ivrt каждого сегмента короче периода глобального изоволюмического расслабления, определяемого по времени между окончанием кровотока в выносящем тракте и началом кровотока в приносящем тракте ЛЖ при одновременной регистрации митрального и аортального потоков. Как правило, значения этого временного показателя составляют 93,8% от глобального времени изоволюмического расслабления. У практически здоровых лиц его значения колеблются от 40 мс до 80 мс. При этом наибольшие значения этого показателя регистрируются в верхушечных сегментах. К. Shan и соавт. [37] показали, что систолические и ранние диастолические скорости от ФК МК у больных коронарной болезнью сердца и у практически здоровых лиц во время пробы с добутамином прямо зависят от структуры миокарда. Доказано, что систолический пик «s», регистрируемый от ФК МК на стороне боковой стенки ЛЖ коррелирует с ФВ ЛЖ, оцениваемой во время вентрикулографии. Показано, что значения систолического пика «s» от ФК МК менее 5,0 см/с свидетельствуют о величине фракции выброса (ФВ) ЛЖ менее 25% (чувствительность 63%, специфичность 75%) [7].

Импульсно-волновое тканевое доплеровское исследование необходимо использовать в диагностике скрытой коронарной недостаточности, в оценке количества дисфункциональных сегментов с « $e/a < 1,0$ » и/или « $ivrt > 90$ мс» как у больных ГБ, так и у пациентов с ИБС, независимо от показателей трансмитрального потока. Как у больных ИБС, так и у пациентов ГБ, независимо от наличия или отсутствия ГЛЖ при нормальных значениях $E/A_{mitr} > 1,0$ и «IVRT 40-80 мс», регистрируются дисфункциональные сегменты. Следовательно, использование данного режима позволяет выявить раннюю стадию поражения сердца при ГБ. Оценку продольной диастолической функции ЛЖ необходимо выполнять больным с факторами риска ИБС и пациентам с аномалией суточного профиля артериального давления. Применение данного режима позволит выявить «псевдонормальную» диастолическую дисфункцию ЛЖ, провести дифференциальную

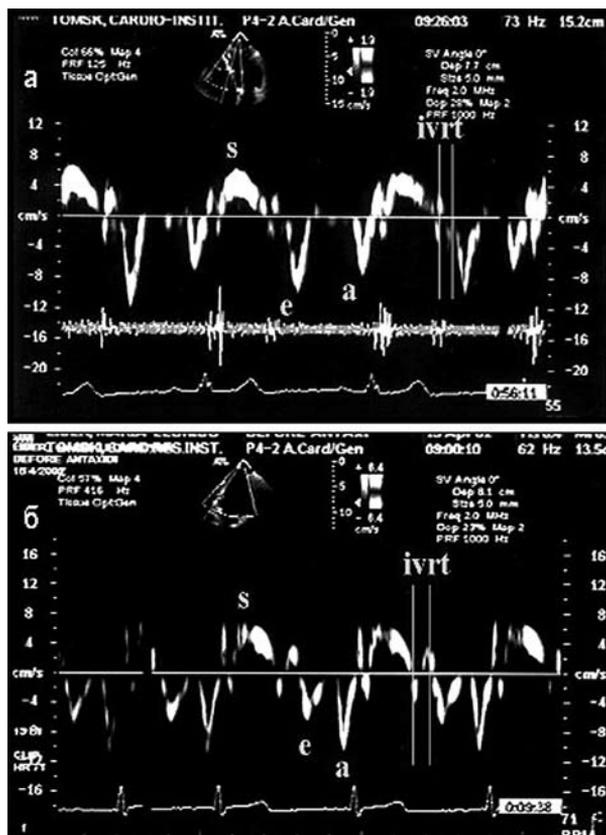


Рис. 3. Пример тканевого доплеровского спектра. Импульсно-волновой режим

а — у здорового добровольца; б — у больного ИБС
 s — систолическая волна, e — ранняя диастолическая волна,
 a — поздняя диастолическая волна,
 ivrt — время изоволюмического расслабления

диагностику констриктивного перикардита с рестриктивной кардиомиопатией. Мы полагаем, что определение количества дисфункциональных сегментов может найти применение в оценке эффективности антиишемической и гипотензивной терапии. Кроме того, регистрация тканевого доплеровского спектра от ФК ТК на стороне свободной стенки ПЖ позволяет рассчитать систолическое давление легочной артерии [31], среднее давление в правом предсердии [31], а от ФК МК на стороне боковой стенки ЛЖ — конечное диастолическое давление в ЛЖ [32].

Режим *Tissue Velocity Imaging (TVI)* обрабатывается в режиме *off-line* из двухмерного цветового тканевого доплеровского режима с помощью специального программного обеспечения. В отличие от импульсного тканевого доплеровского исследования этот режим оценивает средние скорости движения миокарда и его структур. В кривых TVI регистрируются два систолических пика « s_1 » и « s_2 ». Пик s_1 соответствует фазе изоволюмического сокращения, а s_2 собственно систолическому сокращению. В диастолу регистрируются два пика: «е» и «а». Значения скоростей кривых TVI на 20% ниже скоростей импульсного тканевого доплеровского исследования. Наряду с основными пиками кривой TVI у больных с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью, а также у пациентов с выраженной гипертрофией левого желудочка может регистрироваться постсистолический пик. Регистрация постсистолического пика свидетельствует о серьезном поражении миокарда.

При описании регионарных скоростей движения стенок необходимо отметить, что скорости оценивают лишь движение миокарда, но они не измеряют локальной деформации. Локальную деформацию можно оценить, используя режимы *Strain Rate/Strain (SR/S)*.

Strain Rate / Strain (SR/S). Преимущества измерения SR/S в том, что эти величины могут быть получены в реальном времени с высокой временной и пространственной точностью. На значения SR/S не влияет глобальное смещение сердца и эффект связывания сегментов. Ограничения режима SR/S заключаются в том, что, во-первых, измерения проводятся из апикальной позиции и поэтому одномоментно можно оценить только продольную деформацию. Во-вторых, на анализ SR/S влияет качество серошкального изображения. Следовательно, такие артефакты, как реверберация, могут вести к ошибочным значениям. В-третьих, данная методика углозависимая, поэтому величины деформации будут невозможными, если угол падающего луча более 20 градусов [6].

Продольный систолический SR коррелирует с максимальным значением первой временной производной давления в ЛЖ (dP/dt ; $r=0,82$) [39, 40] и также с пиковой эластичностью. Эти два показателя являются величинами измерения систолической функции и сократимости ЛЖ. По сравнению с миокардиальными скоростями продольный SR обладает большей чувствительностью и специфичностью в выявлении как дисфункциональных сегментов, так и жизнеспособных сегментов [30]. Регионарный SR можно анализировать как с помощью кривых, так и при использовании изогнутого M-режима. Этот режим позволяет выявить сегменты миокарда как с нормальным кинезом стенки, так и при различных типах асинергии (Рис. 4, 5).

Tissue Tracking. Этот режим позволяет оценить визуально (в двумерном режиме) и количественно (по регистрации кривых) систолическое расстояние смещения какого-либо участка миокарда вдоль оси доплеровского луча путем калиброванного цветового изображения. Этот режим выполняется только из апикальной позиции и оценивает систолическое базально-апикальное смещение каждого сегмента или смещение ФК МК или ТК. Для определения систолического смещения какого-либо участка миокарда необходима запись ЭКГ для определения начала и конца систолы. В двумерном режиме *Tissue Tracking* можно быстро провести визуальный анализ систолического смещения сегментов по наличию семи цветовых полос. Эти цветовые полосы означают различные расстояния движения с постепенным снижением расстояния движения. В норме самое низкое расстояние движения отмечается в верхушке, самое большое — в ФК МК или ФК ТК. Этот режим позволяет визуализировать систолическую дисфункцию ЛЖ. Преимущество данного режима заключается в том, что уже визуально можно выявить жизнеспособный миокарда во время введения малых доз добутамина, а затем *off-line* — количественно оценить систолическое смещение. По кривым *Tissue Tracking* можно выявить постсистолическое сокращение сегмента, которое будет проявляться низким смещением сегмента в конце систолы и постсистолическим смещением в период изоволюмического расслабления ЛЖ. Визуальное использование этого режима целесообразно при оценке эффекта лекарственной терапии или реваскуляризации миокарда.

Таким образом, на сегодняшний день не вызывает сомнения целесообразность использования тканевого доплеровского изображения миокарда не только при стресс-ЭхоКГ, но и в рутинной трансторакальной эхокардиографии для диагностики ранних доклинических состояний.

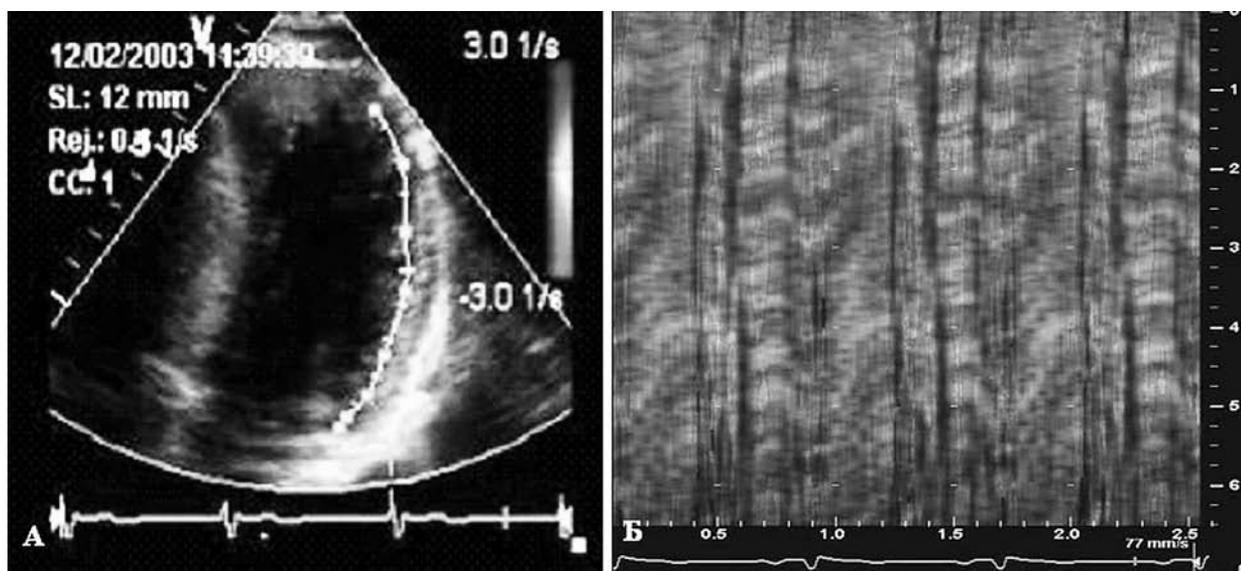


Рис. 4. Изогнутый М-режим Strain Rate Imaging у здорового добровольца.

а — двухмерный режим Strain Rate;
б — кривая «основание — вершина» продольного Strain Rate боковой стенки левого желудочка.

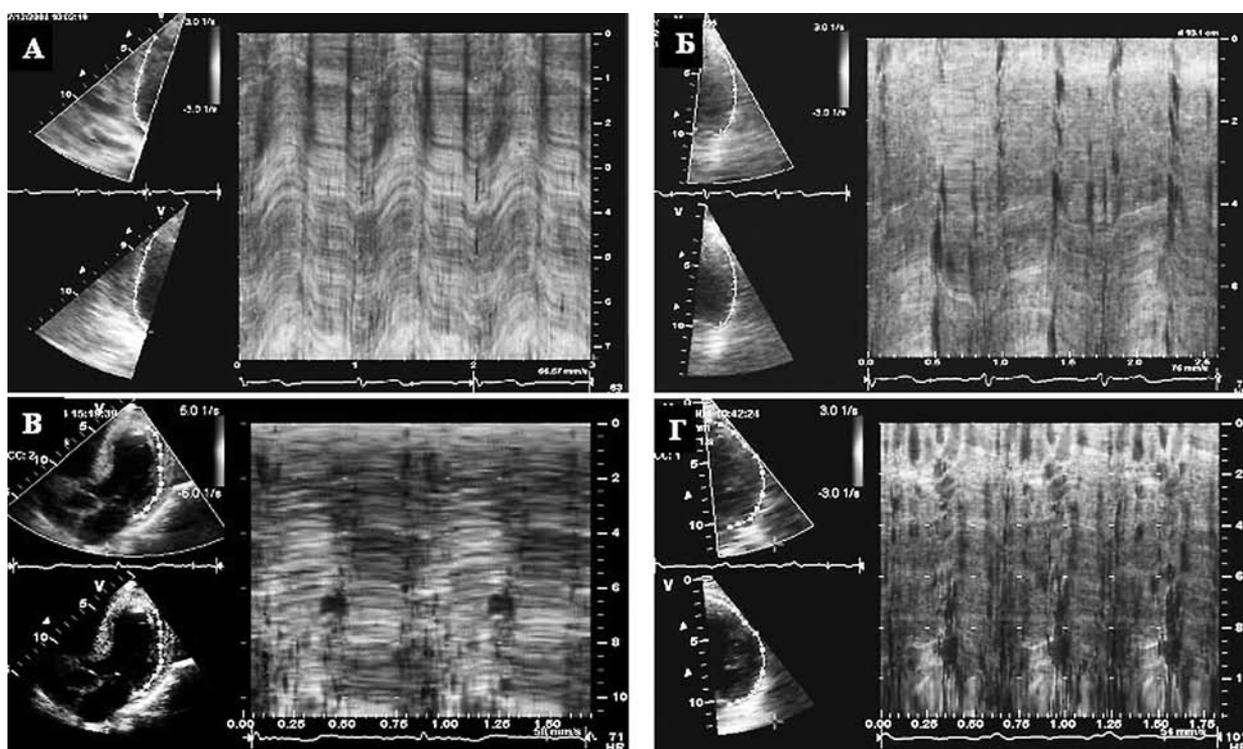


Рис. 5. Изогнутый М-режим Strain Rate Imaging у больных ИБС.

а — гипокинез базального и частично среднего сегментов нижней стенки левого желудочка;
б — акинез верхушечного сегмента и гипокинез базального сегментов боковой стенки левого желудочка;
в — акинез задней стенки левого желудочка; г — дискинез боковой стенки левого желудочка

Известно, что диагностика коронарного атеросклероза и исследования коронарной гемодинамики являются прерогативой инвазивных методов исследования, в частности рентгеноконтрастной коронарной ангиографии, которая по-прежнему прочно удерживает роль «золото-

го стандарта». Однако в последнее десятилетие бурный рост новых ультразвуковых технологий существенно потеснил диагностические приоритеты ангиографических методов исследования. Так, в крупных кардиологических центрах мира во время коронароангиографических исследо-

ваний и рентгенэндоваскулярных операций все чаще применяют селективное и суперселективное интракоронарное ультразвуковое исследование с использованием высокочастотных датчиков и доплеровских флоуметров. Это позволяет преодолеть ряд диагностических недостатков прямого метода и помогает не только уточнить степень исходного морфофункционального поражения коронарного русла, но и осуществлять эффективный динамический контроль за рентгенэндоваскулярными вмешательствами [5, 9]. В отличие от рентгеноконтрастной ангиографии внутрисосудистое ультразвуковое исследование дает возможность получить томографический срез сосудистой стенки, позволяя количественно и качественно оценить просвет сосуда и область бляшки (Рис. 6). Именно внутрисосудистое ультразвуковое исследование позволяет визуализировать атероматозные массы в стенке сосуда, которые не диагностируются на ангиограммах. В то же время следует отметить, что сочетание ангиографического и ультразвукового методов исследования является крайне дорогостоящей и достаточно продолжительной по времени инвазивной процедурой, требующей сосредоточения комплекса сложной диагностической аппаратуры и наличия бригады квалифицированных специалистов. Проведение таких высокоинформативных диагностических процедур пока, к сожалению, остается прерогативой крупных кардиологических подразделений.

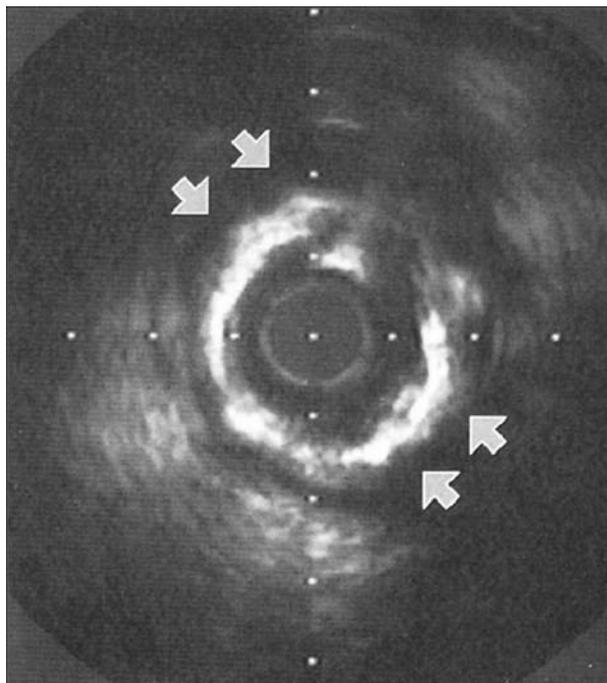


Рис. 6. Концентрическая кальцинированная атеросклеротическая бляшка в просвете коронарной артерии. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

Однако перед практическим кардиологом ежедневно встает проблема быстрого, сравнительно недорогого и неинвазивного поиска коронарных стенозов и окклюзий с возможностью определения коронарного резерва и последующей оценки эффективности реваскуляризационных процедур. Между тем неинвазивная визуализация коронарных артерий и детекция коронарного кровотока любым из существующих на сегодняшний день методов является чрезвычайно трудной методической задачей вследствие особенностей топологии коронарных артерий, их малого диаметра и гиперкинеза, обусловленного сокращением камер сердца. Частично преодолеть эти трудности помогают новые ультразвуковые технологии последнего десятилетия, а именно *мультиплановая чреспищеводная эхокардиография* и *высокочастотная трансторакальная эхокардиография*, применение которых позволяет визуализировать большую часть магистрального коронарного русла с возможностью регистрации доплеровского спектра коронарного кровотока.

Современные мультиплановые чреспищеводные датчики являются высокочастотными (5-7 МГц), поддерживают все виды доплеровских режимов, снабжены регуляторами изгиба концевой части эндоскопа для получения полипозиций и фиксаторами оптимально выбранного положения. Это позволяет вместе с возможностью пошаговой ротации пьезоэлемента от 0 до 1800 качественно визуализировать проксимальные и даже средние участки магистральных коронарных артерий и регистрировать спектр коронарного кровотока. Следует особенно подчеркнуть тот факт, что в связи с удаленным расположением коронарных артерий от пьезоэлемента, даже несмотря на высокую частоту чреспищеводного датчика, мы крайне редко можем визуализировать атеросклеротическую бляшку в просвете сосуда и оценить ее геометрию и экоструктуру. Чаще удается визуализировать кальцинаты с акустической тенью в устьях левой и правой коронарных артерий. Таким образом, диагностика стенозирующего атеросклероза коронарных артерий возможна только с помощью доплерографических методик — цветного картирования, импульсного и постоянно-волнового доплеровских режимов.

В норме коронарный кровоток носит ламинарный характер, что проявляется в режиме цветного доплеровского картирования равномерным монотонным прокрашиванием сосуда. Поиск стенозированных участков коронарных артерий начинают с помощью посегментного цветного картирования, ориентируясь на появление «aliasing»-феномена, свидетельствующего

о наличии турбулентности (Рис. 7а). Обнаружив «aliasing»-феномен, необходимо медленно продвигать стробируемый объем импульсно-волнового доплера по сосуду из участка с ламинарным потоком в зону турбулентности, с тем чтобы зарегистрировать максимальную диастолическую скорость коронарного кровотока. Следует отметить, что турбулентный коронарный кровоток характеризуется выраженным увеличением скорости и ускорения как систолической, так и диастолической фазы (Рис. 7б). При стенозах высоких градаций систолическая фаза коронарного кровотока может не определяться. Учитывая, что в практической доплерографии быстрый поиск стенозов >50% осуществляется по пиковой скорости кровотока, мы разработали доплерографические критерии гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий по пиковой диастолической скорости коронарного кровотока, составившие для ствола ЛКА — 1,4 м/сек, ПНА — 0,9 м/сек, ОА — 1,1 м/сек и ПКА — 0,4 м/с (чув-

ствительность 27-83%, специфичность 92-96%). В том случае, если удается зарегистрировать спектр коронарного кровотока и в престенозическом, и трансстенозическом участках сосуда, можно точно рассчитать процент стенозирования. Для этого следует определить значения престенозического и трансстенозического интегралов диастолической скорости коронарного кровотока и подставить их в модифицированное уравнение непрерывности потока [44]: стеноз, % = $100 \times (1 - \text{престенозический } VTI_d / \text{стенозический } VTI_d)$ сосуда. При проксимальных окклюзиях коронарных артерий исследователь может обнаружить «обрыв» либо инверсию цветовой картограммы в лоцируемом сосуде и отсутствие доплеровского спектра. Однако наиболее достоверным критерием окклюзии является регистрация потока антеградного или ретроградного заполнения со скоростью 30-50 см/с.

Главным методическим недостатком чреспищеводной ультразвуковой доплерографии коронарных артерий является невозможность оценки атеросклеротического поражения среднего и дистального звена коронарного русла, так как эти сегменты не попадают в плоскость ультразвукового среза. Кроме того, визуализация коронарных артерий второго порядка на сегодняшний день находится за пределами разрешающей способности диагностического ультразвука.

В последние годы в ультразвуковой ангиологии широко применяются исследования с эхоконтрастными препаратами, повышающими чувствительность цветного доплеровского картирования и энергетического доплера в визуализации сосудов. В качестве контрастного вещества используют микропузырьки газа, растворенные в галактозе. Размеры этих пузырьков достаточно малы (4-6 мкм), чтобы проникать через легочные капилляры. Находясь в просвете сосуда, они резонируют с диагностическим ультразвуковым лучом частотой от 2 до 10 МГц и усиливают его отражающую способность в 3 раза. В настоящее время в ультразвуковой ангиологии наиболее часто применяют эхоконтрасты второго поколения «Левовист» (Schering AG, Германия) и «Соновью» (Bracco Int., Италия). Введение эхоконтрастного препарата повышает чувствительность и специфичность ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) коронарных артерий в диагностике стенозов и окклюзий за счет увеличения протяженности визуализируемых сосудистых сегментов. Так, например, эхоконтрастное усиление увеличивает процент визуализации средних сегментов коронарных артерий и повышает выявляемость промежуточных стенозов. Кроме того, четкое одновременное прокрашивание всего визуализиру-

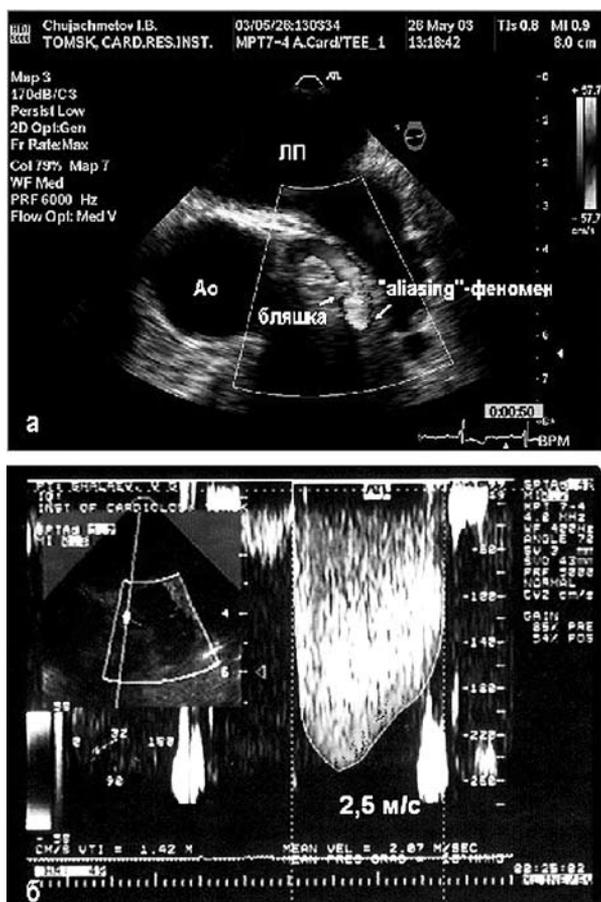


Рис. 7. Турбулентный коронарный кровоток при гемодинамически значимом стенозе передней нисходящей коронарной артерии

а — рыхлая бляшка в устье передней нисходящей артерии, «aliasing»- феномен; б — доплеровский спектр в стенозическом участке (пиковая диастолическая скорость — 2,5 м/с). ЛП — левое предсердие, Ао — восходящая аорта.

емого коронарного дерева способствует быстрому поиску сегментов с турбулентностью кровотока.

Другим подходом к доплерографической диагностике проксимальных коронарных стенозов является определение коронарного резерва в визуализируемых сегментах магистральных коронарных артерий. В настоящее время под коронарным резервом понимают возможность коронарной сосудистой сети увеличивать объемный кровоток соизмеримо запросам миокарда в конкретной гемодинамической ситуации [1]. Для определения коронарного резерва требуется внутривенное болюсное введение стресс-агентов, вызывающих вазодилатацию. Наиболее часто в клинической практике применяют инфузию дипиридамола (0,56 мг/кг веса) или аденозина (140 мкг/кг веса). Механизм вазодилатирующего действия этих препаратов хорошо известен и описан в литературе [36]. Предел вазодилатационных возможностей коронарных артерий оценивают по взаимоотношению пиковой диастолической скорости коронарного кровотока или ее интеграла на пике введения стресс-агента к исходным значениям этих показателей, условно считая диаметр коронарных артерий неизменным на протяжении исследования [46]. Методически коронарный резерв наиболее корректно определять в передней нисходящей артерии, так как топка сосуда позволяет расположить стробируемый объем импульсно-волнового доплера практически параллельно кровотоку. Установлена высокая сопоставимость чреспищеводных доплерографических уровней коронарного резерва в передней нисходящей артерии, рассчитанных как отношение стресс-индуцированной пиковой диастолической скорости кровотока к исходной, с данными интракоронарных измерений коронарного резерва [13]. По данным многочисленных ранее выполненных исследований, основанных на неинвазивной доплерографической оценке коронарного резерва, в норме уровень коронарного резерва для артериального звена составляет 2,0-3,0 [15]. В последнее время большинство исследователей применяют показатель 2,0 как наиболее сопоставимый с параметрами, полученными при интракоронарном доплерографическом измерении коронарного резерва [20] (Рис. 8а, б). Гемодинамически значимое сужение коронарных артерий приводит к ограничению вазодилатационных возможностей коронарных артерий и снижению коронарного резерва <2,0 [3] (Рис. 8в, г).

Оценка коронарного резерва в проксимальных сегментах артерий, так же, как ультразвуковая доплерография коронарных артерий, не позволяет адекватно диагностировать непроксимальное поражение магистрального коронарного

русла и стенозирование артерий второго и более порядков. Это связано с тем, что уровень коронарного резерва в зоне, расположенной проксимальнее стеноза, в большинстве случаев остается в пределах нормальных значений, и только измерение коронарного резерва в зоне стеноза или дистальнее поражения предоставляет информацию о гемодинамической значимости сужения. По нашему мнению, коронарный резерв целесообразно определять не только в магистральных коронарных артериях, но и в коронарном синусе, являющемся основным венозным коллектором левой коронарной артерии, чтобы иметь представление о суммарном коронарном резерве как прогностическом показателе. Таким образом, теоретически снижение коронарного резерва в коронарном синусе должно являться маркером любого гемодинамически значимого стенозирования в бассейне левой коронарной артерии независимо от уровня поражения коронарных артерий. В отличие от коронарных артерий коронарный синус является крупным сосудом, что позволяет адекватно измерить его диаметр. Это дает возможность оценить не только прирост скорости кровотока на фоне введения стресс-агента, но и степень вазодилатации коронарного синуса, а следовательно, рассчитать коронарный резерв как по пиковой, так и по объемной скорости кровотока.

Визуализация коронарного синуса из чреспищеводного доступа и регистрация доплеровского спектра коронарного кровотока в нем возможна практически у всех пациентов (100%). Мы показали, что у здоровых добровольцев после инфузии дипиридамола наблюдается нормальный (>2,0) коронарный резерв в коронарном синусе как по пиковой, так и по объемной скорости кровотока, обусловленный адекватной вазодилатацией коронарной системы. Нами установлено, что снижение коронарного резерва <2,0 по пиковой скорости кровотока является четким маркером любого гемодинамически значимого стенозирования в бассейне левой коронарной артерии и обусловлено как постстенотической турбулентностью кровотока с увеличением пиковой скорости антеградного кровотока в коронарный синус в исходном состоянии, так лимитом прироста скорости на максимуме действия дипиридамола. Чувствительность и специфичность сниженного коронарного резерва по пиковой скорости коронарного кровотока в диагностике гемодинамически значимых стенозов бассейна левой коронарной артерии составляет, по нашим данным, 89 и 76% соответственно.

Таким образом, определение коронарного резерва в проксимальных сегментах магистральных коронарных артерий является адекватным спо-

собом диагностики проксимальных коронарных стенозов. Чреспищеводное доплерографическое исследование коронарного резерва в коронарном синусе является чувствительным и специфичным методом диагностики как проксимальных, так и непроксимальных гемодинамически значимых стенозов в бассейне левой коронарной артерии.

В последние годы в клинической практике для неинвазивного исследования коронарного кровотока и коронарного резерва стал широко применяться метод высокочастотной трансторакальной ультразвуковой доплерографии коронарных артерий. Эта методика в сочетании с режимами

второй гармоники эхосигнала и контрастным усилением является одним из последних достижений инженерно-научной мысли. Применение технологии второй гармоники позволяет использовать низкие частоты датчика (2-3 МГц) для проникновения ультразвукового луча на большую глубину, а высокие частоты (6-7 МГц) — для восприятия отраженной ультразвуковой энергии от исследуемых объектов. Это обеспечивает качественное серошкальное изображение глубоко лежащих структур, в частности субэпикардальных участков коронарных артерий, попадающих в плоскость ультразвукового среза. Кроме того,

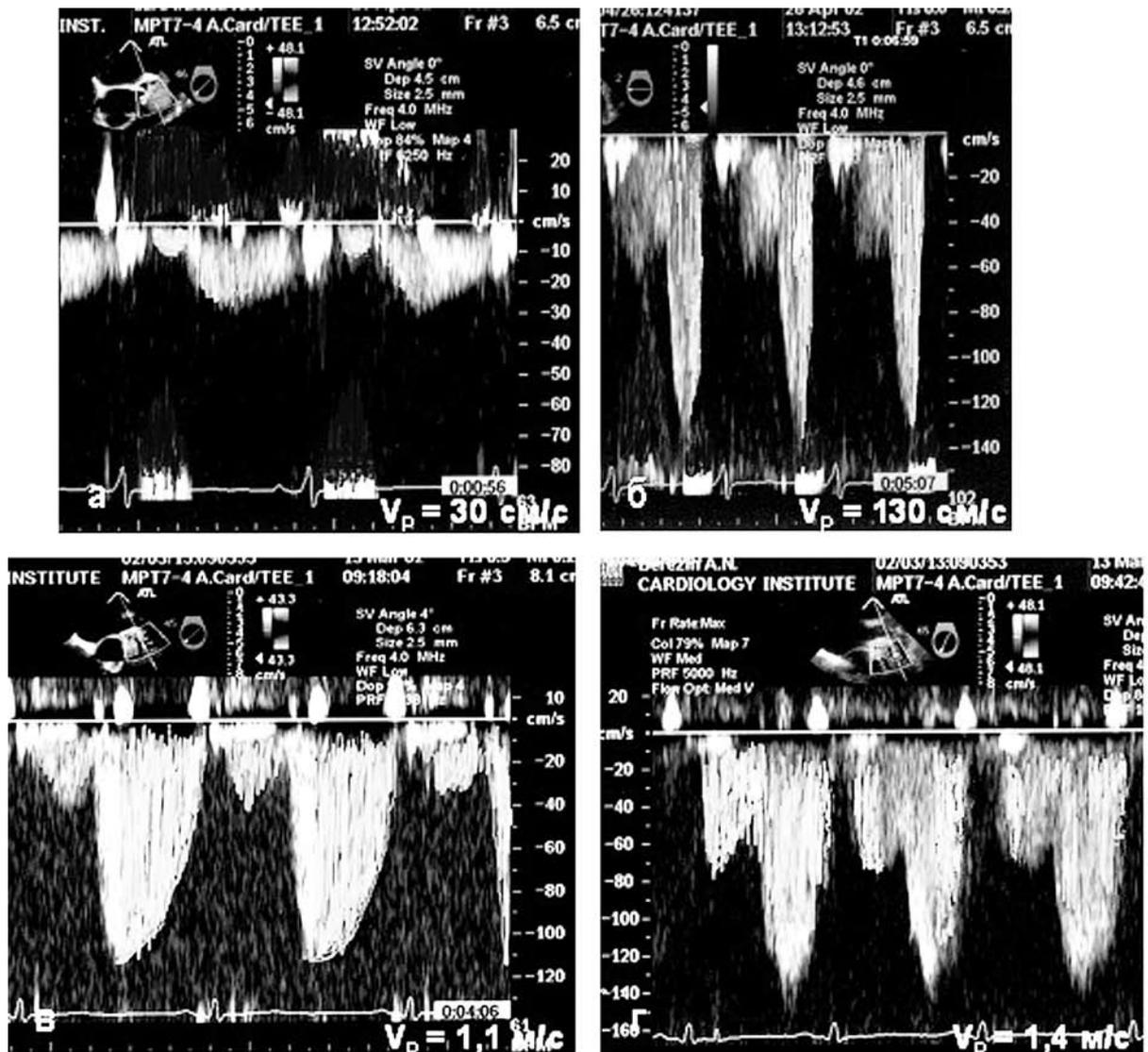


Рис. 8. Коронарный резерв в передней нисходящей коронарной артерии (ПНА) у здорового добровольца и у больного ИБС. Проба с дипиридамолом.

Коронарный резерв у здорового добровольца.

а — спектр коронарного кровотока в ПНА до инфузии дипиридамола; б — спектр коронарного кровотока в ПНА после инфузии дипиридамола. Адекватный коронарный резерв — 4,3.

Коронарный резерв у больного ИБС при проксимальном стенозе 60% ПНА.

в — спектр коронарного кровотока в ПНА до инфузии дипиридамола; г — спектр коронарного кровотока в ПНА после инфузии дипиридамола. Коронарный резерв снижен — 1,3. V_p — пиковая диастолическая скорость коронарного кровотока.

сочетание режима второй гармоники с цветным картированием, импульсно-волновым доплером и эхоконтрастированием предоставляет уникальную возможность неинвазивно визуализировать средние и дистальные участки коронарных артерий, не лоцируемые из чреспищеводного доступа, и регистрировать в них спектр коронарного кровотока. В отдельных случаях возможна визуализация артерий-перфорантов в толще миокарда апикального отдела левого желудочка. Применение комбинации вышеперечисленных режимов возможно только на ультразвуковых диагностических системах последнего поколения, оснащенных соответствующим программным обеспечением. Высокое качество получаемого изображения происходит благодаря компьютерной обработке эхосигналов, которая осуществляется аналогично субтракции при рентгеноконтрастной коронарной ангиографии.

Следует отметить, что к настоящему времени в лабораториях эхокардиографии уже накоплен достаточный опыт по трансторакальной визуализации коронарных артерий и доплерографической диагностике стенозов и окклюзий [24]. При ультразвуковой локализации коронарных артерий из трансторакального доступа используют полипозиционный подход, применяя высокую и низкую парастернальную позиции датчика по длинной и короткой осям, двухкамерную и модифицированную пятикамерную апикальные позиции, а также субкостальную позицию.

Нормальный ламинарный кровоток в коронарных артериях равномерно окрашивается при цветном картировании. В нестенозированных сегментах максимальная скорость коронарного кровотока не превышает 1,5 м/сек [45]. Высококачественное серошкальное изображение коронарных артерий из трансторакального до-

ступа в отдельных случаях позволяет визуализировать бляшки в просвете магистральных коронарных артерий (Рис. 9). Допплерографические принципы поиска стенозированных сегментов коронарных артерий из трансторакального доступа идентичны чреспищеводной методике. Применяя триплексный режим и ориентируясь на появление «aliasing»-феномена, регистрируют доплеровский спектр коронарного кровотока, продвигая стробируемый объем из участка с ламинарным потоком в зону турбулентности. Признаком гемодинамически значимого стеноза считается увеличение диастолической скорости коронарного кровотока в 2 раза по сравнению с ламинарным участком [45]. Однако если не виден престенотический участок, абсолютная скорость коронарного кровотока в турбулентной зоне должна быть не менее 2 м/сек [45]. Кроме того, метод позволяет диагностировать окклюзии коронарных артерий из трансторакального доступа.

Исследование коронарного кровотока с эхоконтрастным усилением повышает чувствительность и специфичность трансторакальной ультразвуковой доплерографии коронарных артерий в диагностике стенозирующего атеросклероза за счет прокрашивания визуализируемого коронарного дерева на большем протяжении. Однако наиболее часто контрастное усиление в сочетании с режимом второй гармоники применяется при исследовании коронарного резерва. Передняя нисходящая артерия, визуализируемая из трансторакального доступа практически на всем протяжении, является уникальной неинвазивной моделью для доплерографической оценки резерва коронарного кровотока. Методический подход при определении коронарного резерва из трансторакального доступа не отличается от аналогичной чреспищеводной методике. В здоровом сосуде коронарный резерв обычно $>2,0$, а в зоне гемодинамически значимого стеноза $<2,0$ [34]. Можно сказать, что в настоящее время, благодаря полной неинвазивности и достаточно качественной визуализации коронарных артерий, трансторакальное определение коронарного резерва становится доминирующим в клинической практике. Наиболее успешно методика трансторакального определения коронарного резерва применяется для оценки лечебного эффекта коронарной ангиопластики и поиска участков рестенозирования. Разрабатываются методические подходы комбинации стресс-эхокардиографии и определения коронарного резерва в передней нисходящей артерии. Обнаружено, что появление зон асинергии миокарда, территориально принадлежащих бассейну передней нисходящей артерии, тесно связано со снижением резерва



Рис. 9. Каскад некрупных кальцинированных атеросклеротических бляшек в просвете передней нисходящей коронарной артерии. Трансторакальное ультразвуковое исследование.

коронарного кровотока в этой артерии. Таким образом, в настоящее время во всех крупных лабораториях эхокардиографии продолжают исследования по изучению диагностических возможностей чреспищеводной и высокочастотной трансторакальной УЗДГ коронарных артерий в неинвазивной оценке коронарного кровотока и коронарного резерва.

Резюмируя изложенное, следует отметить, что проведение чреспищеводной и трансторакальной ультразвуковой доплерографии коронарных артерий пока еще не может быть полной альтернативой рентгеноконтрастной ангиографии и внутрисосудистому ультразвуковому исследованию. Однако эти сравнительно недорогие неинвазивные методики, безусловно, имеют большие перспективы применения в практической кардиологии для быстрого поиска коронарных стенозов и окклюзий в магистральном русле, определения коронарного резерва, оценки лечебного эффекта терапевтических, рентгенэндоваскулярных и кардиохирургических вмешательств.

Таким образом, в настоящее время кардиолог располагает широким выбором неинвазивных инструментальных методик, позволяющих своевременно и с высокой точностью диагностировать атеросклероз коронарных артерий на разных стадиях его развития.

NEW DIAGNOSTIC METHODS OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS

R.S. Karpov, E.N. Pavlyukova, A.V. Vrublevsky, V.I. Chernov, V.Yu. Usov

The article deals with methodical aspects and diagnostic potential of new radionuclide, tomographic and ultrasound technologies for coronary atherosclerosis verification.

Литература

1. Карпов Р.С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р.С. Карпов, В.А. Дудко. — Томск, 1998. — 656 с.
2. Лишманов Ю.Б. Сцинтиграфия миокарда в ядерной кардиологии / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов. — Томск, 1997. — 276 с.
3. Снижение коронарного резерва как предиктор гемодинамически значимого стенозирования передней нисходящей артерии / А.В. Врублевский, А.А. Бощенко, Ю.В. Семенова и др. // Кардиология. — 2003. — № 7. — С. 35-40.
4. Терновой С.К. Спиральная компьютерная и электронно-лучевая ангиография / С.К. Терновой, В.Е. Силицын. — М., 1998. — 144 с.
5. Черкавская О.В. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий. Клиническое применение / О.В. Черкавская, О.Ю. Атьков, А.П. Савченко // Визуализация в клинике. — 2001. — № 18. — С. 44-52.

6. Abraham T.P., Nishimura R.A. Myocardial Strain: Can we Finally Measure Contractility? / T.P. Abraham, R.A. Nishimura // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol. 37 (3). — P. 731-734.
7. Assessment of left ventricular function using mitral annular velocities in patients with congestive heart failure with or without the presence of significant mitral regurgitation / M. Alam, J. Wardell, E. Andersson, et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2003. — Vol. 16 (3). — P. 240-245.
8. Beller G.A. Effect of dipyridamole-induced vasodilation on myocardial uptake and clearance kinetics of thallium-201 / G.A. Beller, H.H. Holzgreffe, D.D. Watson // Circulation. — 1983. — Vol. 68. — P. 1328-1338.
9. Bimbaum Y. Evaluation of the coronary arteries by intravascular ultrasound and Doppler flow wires / Y. Bimbaum, H. Luo, R.J. Siegel // ACC Curr. J. Rev. — 1998. — Vol. 7 (2). — P. 31-37.
10. Cannon R.O. Myocardial ischemia due to dynamic small vessel coronary artery disease / R.O. Cannon // Unt. J. Cardiol. — 1987. — Vol. 7 (2). — P. 198-203.
11. Cobbe S.M. Coronary blood flow and myocardial ischemia // Disease of the heart, 1st ed. Edinburg / S.M. Cobbe. — Churchill Livingstone, 1980. — P. 657-659.
12. Cobman P.S. Comparison of rest-redistribution thallium-201 uptake with resting sestamibi uptake in coronary artery disease / P.S. Cobman, J.A. Metherall, Q. Cao // J. Nucl. Med. — 1992. — Vol. 33 (5). — P. 905.
13. Comparison of intracoronary Doppler guide wire and transesophageal echocardiography in measurement of flow velocity and coronary flow reserve in the left anterior descending coronary artery / S. Gadallah, K.B. Thaker, D. Kawanishi, et al. // Am. Heart J. — 1998. — Vol. 135. — P. 38-42.
14. Cortigiani L. Value of pharmacologic stress echocardiography in risk stratification of patients with single-vessel disease: a report from the Echo-Persantine and Echo-Dobutamine International Cooperative Studies / L. Cortigiani, E. Picano, P. Landi // J. Am. Coll. Cardiol. — 1998. — Vol. 32. — P. 69-74.
15. Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization / D. Baumgart, M. Haude, F. Liu, et al. // Am. Heart J. — 1998. — Vol. 136 (1). — P. 136-149.
16. Dipyridamole stress echocardiography: state of the art 1996. EPIC (Echo Persantine International Cooperative) Study Group / E. Picano, M. Ostojic, R. Sicari, et al. // Eur. Heart J. — 1997. — Vol. 18 (Suppl. D). — D16-23.
17. Fridman T.D. Exercise Thallium-201 myocardial scintigraphy in women: Correlation with coronary arteriography / T.D. Fridman, A.C. Green, A.S. Iscandrian // Am. J. Cardiol. — 1982. — Vol. 49. — P. 1632-1637.
18. Gibson R.S. Should exercise electrocardiography be replaced by radionuclide methods? In Controversies in coronary artery disease / R.S. Gibson, G.A. Beller. — Philadelphia, 1981. — P. 1-33.
19. Gill J.B. Prognostic importance of thallium uptake by the lungs during exercise in coronary artery disease / J.B. Gill, T.D. Ruddy // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 31 (7). — P. 1485-1489.
20. Hoffman J.I.E. Problems of coronary flow reserve / J.I.E. Hoffman // Annals of Biomedical Engineering. — 2000. — Vol. 28. — P. 884-896.

21. Hoffmann R. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms / R. Hoffmann, H. Lethen, T. Marwick // J. Am. Coll. Cardiol. — 1996. — Vol. 65. — P. 330-336.
22. Iskandrian A.S. Prognostic implications of exercise thallium-201 scintigraphy in patients with suspected or known coronary artery disease / A.S. Iskandrian, A.H. Hakki // Am. Heart. J. — 1985. — Vol. 110. — P. 135-143.
23. Iskandrian A.S. Use of exercise thallium-201 imaging for risk stratification of elderly patients with coronary artery disease / A.S. Iskandrian, J. Heo // Am. J. Cardiol. — 1988. — Vol. 61. — P. 269-272.
24. Krzanowski M. Imaging of all three coronary arteries by transthoracic echocardiography. an illustrated guide / M. Krzanowski, W. Bodzon, P. Petkow Dimitrow // Cardiovascular Ultrasound. — 2003. — Vol. 1 (16). — P. 1-51.
25. Lebowitz E. Thallium-201 for medical use / E. Lebowitz, M.W. Green, I. Fairchild // J. Nucl. Med. — 1975. — Vol. 16. — P. 151-155.
26. Left ventricular fibre architecture in man / R.A. Grenbaum, Sy Ho, D.G. Gibson, A.E. Becker, et. al. // Br. Heart J. — 1981. — Vol. 45. — P. 248-263.
27. Marwick T. Quantitative Techniques for Stress Echocardiography: Dream or Reality? / T. Marwick // Eur. J. Echocardiogr. — 2002. — Vol. 3 (3). — P. 171-176.
28. Marwick T. Stress echocardiography / T. Marwick // Heart. — 2003. — Vol. 89 (1). — P. 113-118.
29. Masery A. Transient transmural reduction of myocardial blood flow, demonstrated by Thallium-201 scintigraphy, as a cause of variant angina / A. Masery, O. Parodi, S. Severi // Circulation. — 1976. — Vol. 54. — P. 280-288.
30. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate / F. Weidemann, F. Jamal, G.R. Sutherland, et. al. // Am. J. Physiol. — 2002. — Vol. 283. — P. H792-799.
31. Nageh H. Estimation of mean right atrial pressure using tissue doppler imaging / H. Nageh, H.A. Kopelen, W.A. Zoghbi // Am. J. Cardiol. — 1999. — Vol. 12. — P. 203-208.
32. Nagueh S.F. Doppler tissue Imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures / S.F. Nagueh, K.J. Middleton, H.A. Kopelen // J. Am. Coll. Cardiol. 1997. — Vol. 30. — P. 1527-1533.
33. Nielsen A.T. Linear relationship between the distribution of thallium-201 and blood flow in ischemic and non-ischemic myocardium during exercise / A.T. Nielsen, K.G. Morris, R. Murdock // Circulation. — 1980. — Vol. 61. — P. 797-801.
34. Noninvasive Assessment of Coronary Flow Reserve with Transthoracic Signal-Enhanced Doppler Echocardiography / H. Lambertz, H.P. Tries, T. Stein, H. Lethen // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 1999. — Vol. 12. — P. 186-195.
35. Osbakken M.D. Comparison of exercise perfusion and ventricular function imaging: An analysis of factors affecting the diagnostic accuracy of each technique / M.D. Osbakken, R.D. Okada, C.A. Boucher // J. Am. Coll. Cardiol. — 1984. — Vol. 3. — P. 272-283.
36. Picano E. Dipyridamole stress echocardiography / E. Picano, R. Sicari, A. Vagra // Cardiology Clinics. — 1999. — Vol. 17 (3). — P. 481-499.
37. Shan K. Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans / K. Shan, R.J. Bick, B.J. Poindexter // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 891-896.
38. Smart S.C. Dobutamine-atropine stress echocardiography and dipyridamole sestamibi scintigraphy for the detection of coronary artery disease: limitations and concordance / S.C. Smart, A. Bhatia, R. Hellman // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 1265-1273.
39. Strain and Strain Rate Imaging: A New Clinical Approach to Quantifying Regional Myocardial Function / G.R. Sutherland, G.D. Salvo, P. Claus, et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2004. — Vol. 17 (7). — P. 788-802.
40. Strain Rate Measurement by Doppler Echocardiography Allows Improved assessment of Myocardial Viability in Patients with Depressed Left Ventricular Function / R. Hoffmann, E. Altiok, B. Nowak, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 39. — P. 443-449.
41. Stress Echocardiography and the Human Factor: The Importance of Being Expert / E. Picano, F. Larranzi, A. Orlandini, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1991. — Vol. 17. — P. 666-669.
42. Technetium-99m-Tetrofosmin as a new Radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging / J.D. Kelly, A.M. Forster, B. Higley, et al. // J. Nucl. Med. — 1993. — Vol. 34. — P. 222-227.
43. The Potential Value of Ultrasonic Deformation Measurement in Differentiating Regional Ischemic Substrates During Dobutamine Stress Echocardiography / M. Kowalski, L. Herbots, F. Weidemann, et al. // Eur. J. Echocardiogr. — 2003. — Vol. 4 (1). — P. 23-28.
44. Use of the continuity equation for transesophageal Doppler assessment of severity of proximal left coronary artery stenosis: a quantitative coronary angiography validation study / K. Isaz, A. Da Costa, J.P. De Pasquale, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1998. — Vol. 32. — P. 42-48.
45. Value of Transthoracic Echocardiography for the Detection of High-Grade Coronary Artery Stenosis: Prospective Evaluation in 50 Consecutive Patients Scheduled for Coronary Angiography / M. Krzanowski, W. Bodzon, T. Brzostek, et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2000. — Vol. 13. — P. 1091-1099.
46. Youn H.J. Transesophageal echocardiography (TEE) in the evaluation of the coronary arteries / H.J. Youn, E. Foster // Cardiology Clinics. — 2000. — Vol. 18 (4). — P. 833-848.