

ПРЕДТЕСТОВАЯ ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Аншелес А.А.*¹, Сергиенко И.В.¹, Денисенко-Канкия Е.И.²,
Тюрин В.П.³, Сергиенко В.Б.¹

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.30.69.023

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4» Департамента здравоохранения, Москва³ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме. В настоящее время отечественные, европейские и американские рекомендации по стабильной ишемической болезни сердца (ИБС)/хроническим коронарным синдромам (ХКС) указывают на необходимость проводить у пациентов с предполагаемой ИБС предтестовую оценку вероятности (ПТВ) наличия заболевания. На основании результатов этой оценки избирается алгоритм диагностического обследования, который затем ложится в основу медикаментозной и/или инвазивной терапевтической стратегии. Шкалы оценки предтестового риска ИБС за последние десятилетия претерпели значительные изменения, но к настоящему времени они по-прежнему различаются между собой и в целом считаются не лишеными недостатков. В обзоре рассматриваются проблемы предтестовой оценки вероятности ишемической болезни сердца на современном этапе, а также вопросы применимости шкал ПТВ в реалиях Российской Федерации.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, предтестовая оценка вероятности ИБС.

В новом издании отечественных Клинических рекомендаций по стабильной ишемической болезни сердца (РКО/НОА/НОАТ/АССХ, 2020) оценка предтестовой вероятности (ПТВ) рекомендована всем пациентам с подозрением на ИБС при первичном обращении к врачу (класс и уровень доказанности I B) [1]. Эта позиция согласуется с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC, 2019) [2], основанными на метаанализе [3] результатов исследований PROMISE [4] и CONFIRM [5]. Причиной утверждения этой позиции является убедительная доказательная база постулата о том, что неинвазивная визуализация у пациентов с промежуточной ПТВ ИБС является наиболее экономически целесообразным подходом [6; 7]. Таким образом, оценка ПТВ позиционируется как важный этап обследования пациентов с предполагаемой ИБС, поскольку направлена в первую очередь на безопасность пациента (инвазивная КАГ не является полностью безопасным методом), во вторую — на снижение финансовых потерь системы здравоохранения от выполнения нецелесообразных исследований.

Несмотря на высокий доказательный уровень этих рекомендаций, их безоговорочному внедрению в отече-

CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF PRETEST PROBABILITY ASSESSMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Ansheles A.A.*¹, Sergienko I.V.¹, Denisenko-Kankiya E.I.², Tyurin V.P.³,
Sergienko V.B.¹¹ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow² City Clinical Hospital No. 4, Moscow³ Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. Currently, Russian, European and American on stable coronary artery disease/chronic coronary syndromes guidelines indicate performing pretest assessment of probability (PTP) of the disease in patients with suspected CAD. The results of this assessment specify the diagnostic examination algorithm, which then forms the basis of a conservative and/or invasive therapeutic strategy. The scales for assessing the pretest risk of coronary artery disease underwent significant changes over the past decades, but to date they still differ from each other and are generally considered not perfect. The review examines current problems of the pretest probability assessment of coronary heart disease, as well as the issues of the of the PTP scales applicability in Russian Federation.

Keywords: ischemic heart disease, pretest probability assessment of coronary artery disease.

ственную клиническую практику могут препятствовать следующие практические вопросы:

1. Почему значения ПТВ в новых рекомендациях значительно ниже опубликованных в предыдущих рекомендациях ESC (2013) [7], при том, что ИБС остается одной из наиболее частых причин смерти?
2. Указанные значения ПТВ рассчитаны на основании анализа пациентов с предполагаемой КБС преимущественно в странах с низким популяционным риском ССЗ, к которым Россия, очевидно, не относится [8].
3. В отечественных [1] и американских [6] рекомендациях речь идет об ишемической болезни сердца (ИБС, англ.: ИHD), в то время как в Европейских рекомендациях [2; 7] понятие ПТВ относится не к ИБС, а к обструктивной болезни коронарных артерий (коронарной болезни сердца, КБС, англ.: CAD).

Шкалы оценки ПТВ обструктивной коронарной болезни сердца

Основы концепции предтестовой оценки обструктивной КБС были заложены в работах Diamond & Forrester (1979) и Chaitman et al. (исследование CASS, 1981), когда на основании данных инвазивной КАГ у 4952 и 8157

* e-mail: a.ansheles@gmail.com

Табл. 1. Предтестовая вероятность обструктивной КБС в зависимости от возраста, пола и характера боли в грудной клетке (ESC 2019) [2]

Возраст, лет	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Неангинозная боль		Одышка	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
30–39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40–49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50–59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60–69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
>70	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

пациентов клиник США, соответственно, на основании формулы Байеса (теоремы условной вероятности) была представлена приемлемая модель, предсказывающая по возрасту, полу и характеру симптомов наличие у пациента значимого стеноза КА. В этих ключевых исследованиях подчеркивалось, что на ПТВ влияют многие клинические факторы риска (ФР), в том числе в наибольшей мере наличие сахарного диабета, стажа курения, гиперлипидемии и изменений ЭКГ (наличие зубца Q или изменения сегмента ST-T). При этом наличие АГ и семейного анамнеза не обеспечивали дополнительной предсказательной точности. В структуре шкалы Diamond-Forrester (далее D-F) эти факторы риска не учитывались, однако был проведен посттестовый анализ данных стресс-ЭКГ. Предтестовый учет ФР был частично реализован позже на основе базы данных университета Дюка (Duke database, Pryor et al., 1993) [9], где ПТВ КБС рассчитывалась отдельно для пациентов высокого (с наличием хотя бы одного ФР) и низкого (без ФР) риска, при условии, что у них нет изменений на ЭКГ. Если же изменения на ЭКГ выявлялись, ПТВ эмпирически считалась выше в обеих группах риска. Шкала Duke по сути акцентировала внимание на том, что наличие ФР в значительно большей мере повышает ПТВ, нежели характер симптомов.

Шкалы D-F и Duke использовались в клинической практике соответственно на протяжении 30 и 20 лет. Однако в начале 2010-х годов появились веские причины для их пересмотра. Результаты сразу нескольких национальных регистров (в Дании, США, Швеции) продемонстрировали, что у большинства пациентов, за последние несколько лет направленных на инвазивную КАГ, не было выявлено обструктивного поражения коронарного русла [10; 11]. Таким образом, выявилась глобальная проблема неправильного (излишне частого) направлением отбора пациентов на КАГ.

Можно выделить следующие причины данной ситуации:

1. Шкалы D-F и Duke были построены на данных пациентов, которым была выполнена инвазивная КАГ по абсолютным показаниям, то есть у этих пациентов заведомо был высокий риск наличия обструктивной КБС. Таким образом, эти шкалы скорее всего переоценивали риск КБС у тех пациентов (низкого и промежуточного риска), которым в то время (в 1970–80-е гг.) не выполняли КАГ, но начали ее выполнять после того,

как эти шкалы были опубликованы. В особенности это несоответствие было выражено у женщин.

2. Имелась тенденция к игнорированию кардиологами диагностических методов исследования ишемии миокарда перед направлением на инвазивную КАГ. Так, в 2014 году были опубликованы результаты Нью-Йоркского регистра, показавшие, что рекомендации ACC (2012) и ESC (2013) по стратификации риска с помощью визуализирующих стресс-тестов перед плановой КАГ не выполнялись почти у 50% пациентов [12]. Это означает, что КАГ в большинстве случаев проводилась у пациентов без доказанной ишемии миокарда.

Тем не менее, по-видимому именно накопление к началу 2010-х гг обширной базы данных КАГ, выполненных не только при абсолютных показаниях, но и при относительных или даже без какого-либо обоснования, позволило инициировать исследования по пересмотру ПТВ с достаточной статистической мощностью. Так, в 2011 г. были опубликованы результаты ключевого исследования Genders et al. с традиционным определением обструктивной КБС как выявления хотя бы одного стеноза КА $\geq 50\%$ [13]. Было включено 2260 пациентов с выполненной КАГ, при этом у 941 из них были выявлены интактные или малоизмененные артерии. На основании этих данных были повторно рассчитаны значения ПТВ для различных групп пациентов, в том числе впервые были рассчитаны значения ПТВ для пациентов старше 70 лет (табл. 2). Разработанная шкала получила название CAD Consortium (она же «modified/updated Diamond-Forrester», UDF), и она в значительной мере отличалась от D-F и Duke: значения ПТВ оказались ниже на 10–15 ед. % у пациентов с типичной и атипичной стенокардией (как у мужчин, так и женщин), и выше у пациентов с неангинозной болью (на 10–15 ед. % у мужчин и 3–5 ед. % у женщин). Таким образом, по сути произошло переосмысление интерпретации клинических симптомов пациента — типичная стенокардия перестала считаться достоверным признаком ИБС, в то время как большее внимание получил феномен безболевого ишемии, особенно у мужчин.

Шкалы D-F, Duke и CAD Consortium нашли отражение в клинических рекомендациях по стабильной КБС/ИБС. В Американских рекомендациях (ACC/AHA) по диагностике и лечению пациентов с стабильной ИБС (2012) приведены шкалы D-F и Duke [6]. В Британских

Табл. 2. Шкала ПТВ CAD Consortium (CAD Basic, ESC 2013)

Возраст, лет	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Неангинозная боль	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
30–39	59%	28%	29%	10%	18%	5%
40–49	69%	37%	38%	14%	25%	8%
50–59	77%	47%	49%	20%	34%	12%
60–69	84%	58%	59%	28%	44%	17%
70–79	89%	68%	69%	37%	54%	24%
>80	93%	76%	78%	47%	65%	32%

рекомендациях (NICE) по ведению пациентов с впервые возникшей болью в грудной клетке (2010 [14] приведена шкала Duke. Наконец, в Европейских рекомендациях (ESC) по стабильной КБС (2013) приведена шкала CAD Consortium [7].

Таким образом, сложилась ситуация, когда в различных рекомендациях использовались разные шкалы ПТВ, в значительной мере различающиеся между собой. Вследствие этого начали появляться публикации, посвященные сравнению этих шкал на различных когортах и с различными методами верификации. В частности, к тому времени уже было установлено, что неинвазивная КТ-ангиография коронарных артерий (КТА) имеет высокую отрицательную предсказательную ценность — отсутствие значимых стенозов по данным КТА позволяет исключить диагноз обструктивной КБС и исключает у пациента необходимость проведения инвазивной КАГ. По результатам крупного исследования SCOT-HEART было высказано предположение, что КТ-ангиография, помимо визуализации стенозирующего атеросклероза КА, сможет повысить достоверность диагностики причин стенокардии [15]. Несмотря на достаточно существенные расхождения данных КТА по сравнению с инвазивной КАГ (как референсного метода) у пациентов с наличием выраженного поражения коронарного русла, проведение КТА оказалось уместным у пациентов низкого риска, у которых не было достаточно оснований для направления на инвазивную КАГ [16]. Целью исследования у таких пациентов было скорее исключение, а не подтверждение обструктивной КБС.

В 2011 году были опубликованы результаты исследования CONFIRM [5]. Было включено 14048 пациентов с предполагаемой ИБС, которым была проведена КТА, причем критерии обструктивной КБС включали как наличие стеноза КА $\geq 50\%$, так и $\geq 70\%$. Несмотря на то, что среди случаев выявления обструктивной КБС преобладали пациенты с типичной стенокардией, частота выявления стенозов КА $\geq 50\%$ оказалась значительно ниже, чем предполагалось по шкале D-F (в целом — 18% против 51%, при типичной стенокардии — 29% и 51%, при атипичной — 15% и 47%, соответственно, $p < 0,001$) [5]. В рамках исследования CONFIRM также было обосновано использование кальциевого индекса (КИ) как параметра, скорее отвергающего предполагаемый диагноз КБС. У пациентов с впервые возникшим болевым синдромом в грудной клетке, но с КИ = 0, необструктивная КБС была выявлена в 13% случаев, стенозы КА $\geq 50\%$ — в 3,5% случаев, стенозы КА $\geq 70\%$ — лишь в 1,4% случаев, причем это наблюдалось чаще у молодых пациентов, у которых атеросклероз не достиг стадии кальцификации [17]. Кроме того, выполнение КТА позволило переопределить риск ССО, в частности, в меньшую сторону у пациентов, у которых не было выявлено обструктивной КБС [18]. Аналогичные данные о завышении ПТВ обструктивной КБС по шкале D-F были получены в исследовании Pickett et al. (2013) [19].

Результаты, полученные в работах Genders et al., CONFIRM и Pickett et al., фактически позволили отвергнуть дальнейшее клиническое применение шкалы D-F, хотя она осталась референсной в последующих сравнительных исследованиях. На ее фоне шкала Duke выгодно выделялась тем, что учитывала факторы риска, хотя она, без сомнений, также нуждалась в пересмотре. В 2012 году Genders et al. было предложено и протестировано на 5677 пациентах обновление шкалы CAD Consortium (модели CAD Basic, она же UDF) за счет внедрения в расчет двух дополнительных групп параметров. Модель шкалы CAD Clinical включала только клинические факторы (наличие диабета, артериальной гипертонии, дислипидемии, стажа курения), модель шкалы CAD Extended, помимо клинических факторов, включала оценку КИ по данным КТ. Все указанные предикторы были достоверно связаны с наличием заболевания в однофакторном и многомерном анализе. Модель CAD Clinical улучшила прогноз по сравнению с Basic Model (улучшение AUC с 0,77 до 0,79, что эквивалентно улучшению эффективности реклассификации +35%), при использовании CAD Extended значение AUC составило 0,88 (+102%). Таким образом, модель, включающая клинические факторы, улучшала достоверность прогнозирования обструктивной КБС, однако добавление информации об отсутствии коронарного кальция улучшала качество прогноза в еще большей мере [20].

Следует отметить, что модель CAD Extended не является по сути предтестовой, поскольку определение коронарного кальция методом КТ само по себе является диагностическим тестом. С другой стороны, в шкалах D-F и Duke также проводился посттестовый анализ после выполнения диагностического метода — ЭКГ в покое, который в настоящее время является настолько массовым, что по умолчанию входит в алгоритм первичного осмотра пациента с предполагаемой ИБС. Поэтому если в обозримом будущем КТ будет столь же массово доступна, как и ЭКГ, то шкала CAD Extended по-видимому также будет считаться предтестовой.

В 2015 году была предложена еще одна предтестовая шкала, в которой были учтены не только клинические факторы риска, но и семейный анамнез ИБС. Она была разработана авторами исследования CONFIRM на основании ретроспективного анализа данных 14004 пациентов. Из них 9093 пациентов (группа CСТА-1) были направлены на КТ-ангиографию, срок наблюдения за ними составил 2 года. На основании данных этой когорты пациентов была разработана модель, прогнозирующая развитие ССО, продемонстрировавшая значение AUC 0,76. Далее эта модель была проверена на двух других группах пациентов — в группу 1 вошли 2132 пациента, направленные на КТ-ангиографию со сроком наблюдения 1,6 лет, во 2 группу вошли 2779 пациентов, направленных на стресс-ОЭКТ миокарда со сроком наблюдения 5 лет. При этом шкала CONFIRM показала на группе 1 значение AUC 0,71, в то время как на группе 2 — 0,77. Кроме того,

шкала CONFIRM более точно прогнозировала наличие у пациента стеноза $\geq 50\%$, чем шкала D-F (AUC 0,76 против 0,64) [21].

Сравнение и валидация шкал ПТВ

С момента анонса шкал CAD Consortium и CONFIRM был выполнен ряд исследований по ее валидации и сравнению с другими шкалами предтестовой оценки. В регистр Partners (Bittencourt et al., 2016) было включено 2274 пациента без установленной КБС, направленных на КТ-ангиографию. Было показано, что шкала D-F значительно завышает предполагаемую частоту обструктивной КБС по сравнению с шкалами CAD Basic и Clinical (AUC 0,713, 0,752 и 0,791, соответственно, $p < 0,001$). При этом только шкала CAD Clinical обеспечила адекватную степень соответствия с реальными данными ($p = 0,39$). По результатам шкалы D-F лишь 8,3% пациентам не было необходимо дополнительное обследование, в то время как по результатам шкал CAD Basic и Clinical доля таких пациентов составила 24,6% и 30,0%, соответственно, $p < 0,001$. Доля пациентов с высокой предтестовой вероятностью КБС по шкале D-F составила 18%, а по шкале CAD — лишь 1,1% ($p < 0,001$). Исследователи заключают, что в современной когорте пациентов с предполагаемой КБС шкала CAD лучше соответствует данным, получаемым при КТ-ангиографии, и использовании этой шкалы может уменьшить потребность в неинвазивных или инвазивных тестированиях, одновременно увеличивая результативность самих исследований [22].

В том же году другом исследовании (Ferreira et al., 2016), включавшем 1069 пациентов из клиник Нидерландов, было показано, что и шкала CAD Basic (UDF) завышает реальную частоту выявления стенозов КА $\geq 50\%$ на 140,1%. При этом шкала CAD Clinical продемонстрировала завышение частоты КБС лишь на 9,8%, а шкала, разработанная по результатам исследования CONFIRM — на 18,8%. В целом, реклассификация ПТВ по результатам прогноза по шкалам CAD Clinical или CONFIRM изменила диагностическую тактику у $\approx 50\%$ пациентов [23].

Недавно получены результаты аналогичного по дизайну исследование Baskaran et al., в которое было включено 1738 пациентов из регистра SCOT-HEART, направленных на КТ-ангиографию и имевших в среднем более низкий риск обструктивной КБС. Шкала CAD Clinical показала наилучшие результаты по сравнению с CAD Basic и PROMISE (AUC 0,79, 0,77 и 0,75, соответственно). Кроме того, шкала CAD Clinical обеспечила лучшую реклассификацию пациентов низкого риска при отсечках ПТВ 10% или 15% по сравнению с шкалой PROMISE. При этом исследователи отмечают, что использование КТ-ангиографии как метода верификации коронарных стенозов имеет ограниченную достоверность, поскольку КТА имеет низкую позитивную предсказательную ценность наличия обструктивной КБС по данным инвазивной КАГ [16].

Наконец, своеобразной вехой «борьбы» шкал ПТВ на сегодняшний день можно считать исследование PROMISE (Genders et al., 2018), в котором было убедительно показано, что предсказательная точность шкал ПТВ в значительной мере зависит от того, в какой когорте пациентов они применяются, и какой верифицирующий метод используется (КАГ или КТА). В частности, AUC для шкалы CAD clinical был ниже в когорте пациентов исследования PROMISE (0,72), чем у пациентов из регистра SCOT-HEART (0,79). Это объяснялось различной частотой выявления обструктивной КБС в этих когортах (23% в PROMISE и 38% в SCOT-HEART) и разными верифицирующими методами (КАГ в PROMISE и КТА в SCOT-HEART) [24].

А нужна ли в принципе оценка ПТВ?

Наиболее новые рекомендации ESC по хроническим коронарным синдромам (2019) также не вполне прояснили позицию по использованию ПТВ обструктивной КБС. Интерпретация в данных рекомендациях шкалы CAD Clinical (см. табл. 1) вызывает вопросы, связанные с тем, что в ней более 50% пациентов, имевших промежуточную ПТВ по шкале CAD Basic, на основании результатов исследования PROMISE были реклассифицированы в группу низкой ПТВ. Проблема в том, что если применять к этой шкале привычный тезис о том, что промежуточный риск КБС включает диапазон 15–85%, а высокий — $> 85\%$, то получается, что неинвазивные визуализирующие исследования с 2019 года показаны лишь у 15 категорий пациентов из 40 (в рекомендациях ESC 2013 это отношение составляло 29 из 36), а высокого риска (и, следовательно, прямого направления на КАГ) в принципе не существует, поскольку максимальное значение в этой таблице равно 52%. При этом авторы рекомендаций прямо указывают на то, что выполнение неинвазивных исследований у пациентов с ПТВ $< 15\%$ по-прежнему нецелесообразно, поскольку у таких пациентов риск ССО составляет $< 1\%$ в год и их дообследование экономически не выгодно [25].

Однако, по-видимому осозная, что такие рекомендации фактически оставляют не у дел всю отрасль медицинской визуализации, авторы рекомендаций тут же добавляют ремарку. Ссылаясь на исследование Adamson et al., в котором у пациентов с рассчитанной ранее ПТВ $< 15\%$ по данным неинвазивных исследований истинная частота выявления обструктивной КБС составила $< 5\%$ [26], делается вывод, что и у пациентов с ПТВ 5–15% выполнение неинвазивных исследований можно считать целесообразным, особенно при стертой клинической картине. При этом в рекомендациях приводятся дополнительные параметры, «повышающие» или «понижающие» базовое значение ПТВ. К повышающим факторам относится наличие ФР ССЗ, изменений ЭКГ в покое, снижение ФВ, а также абнормальные результаты стресс-ЭКГ и наличие кальциноза КА по данным КТ, к понижающим — нормальные данные стресс-ЭКГ и КИ = 0. Однако при

Табл. 3. Сопоставление пограничных значений ПТВ и диагностических стратегий в различных кардиологических рекомендациях

	Рекомендации	ESC 2019	ESC 2013	ACC/AHA 2012	NICE 2010
	Шкала ПТВ	CAD Clinical	CAD Basic	D-F, Duke	Duke
Низкая ПТВ	Критерий	<15%	<15%	<20%	<10%
	Рекомендации	<5% — КБС исключена, 5–15% — стресс-тесты целесообразны при стертой клинической картине	КБС исключена, следует искать другие причины симптомов		
Промежуточная ТВ	Критерий	>15%	15–85%	20–70%	10–90%
	Рекомендации	Стресс-тесты с визуализацией	15–65% — стресс-ЭКГ, 66–85% — стресс-тесты с визуализацией	Стресс-ЭКГ, при необходимости стресс-тесты с визуализацией	10–30% — КТА+КИ, 30–60% — стресс-тесты с визуализацией, 60–90% — инвазивная КАГ
Высокая ПТВ	Критерий	Формально нет, т.к. максимально возможное значение шкалы — 52%	>85%	>70%	>90%
	Рекомендации		Инвазивная КАГ		Диагностические исследования не требуются, установлена КБС

этом не указывается, насколько именно повышается или понижается ПТВ при наличии указанных признаков.

Фактически, в рекомендациях ESC (2019) парадигма определения ПТВ не только не получила должной опоры, но и наоборот — она сознательно размывается, уступая решение о направлении пациента на дополнительные исследования в пользу таких факторов, как пожелания пациента, доступность самих исследований и субъективное мнение кардиолога на этапе первичного приема. Авторы обновлений рекомендаций NICE (2016) пошли еще дальше, предложив отказаться от Байесовского подхода оценки предстесовой вероятности обструктивной КБС, оценки необходимости какого-либо визуализирующего метода исследования и выбора наилучшего метода если таковой необходим [27].

Таким образом, несмотря на все усилия в создании надежной и универсальной шкалы ПТВ обструктивной КБС, в настоящее время эта парадигма, теоретически имея мощную доказательную базу, на практике остается столь же неустойчивой, что и 10–20 лет назад. Так, в рекомендациях основных мировых кардиологических сообществ по-прежнему не только используются разные шкалы ПТВ, но и различаются пограничные значения для низкого, промежуточного и высокого риска, согласно которым предлагаются и различные алгоритмы дальнейшего диагностического обследования (табл. 3).

Таким образом, необходимо проанализировать вероятные причины недостаточной универсальности шкал ПТВ и рассмотреть возможные решения этой проблемы.

КБС или ИБС?

Широко известен постулат о том, что статистические методы в целом отражают свойства групп, но ничего не говорят ни о каждом конкретном клиническом случае (даже в рамках исследуемой группы), ни, скорее всего, о группах с другими свойствами элементов. Так, при изучении шкал ПТВ возникло понимание, что они слишком чувствительны к изменению свойств групп пациентов.

Например, в исследовании PROMISE было показано, что в когортах пациентов с низкой частотой выявления обструктивной КБС предстесовые прогнозирующие модели работают хуже [24]. Это означает, что шкалы ПТВ, рассчитанные для стран или регионов с низким популяционным риском ССЗ, не будут в полной мере работать в странах с высоким риском ССЗ, к которым, очевидно, относится Россия. К другим важным причинам уменьшения предсказательной ценности шкал ПТВ следует отнести демографию пациентов, эпидемиологические особенности и предрасположенность к различным сердечно-сосудистым заболеваниям в пределах популяции, в том числе распространенность ожирения, диабета, нарушений метаболизма, стертых форм манифестации ИБС, а также низкая доступность диагностических исследований и недостаточная обоснованность инвазивных вмешательств [28].

Из-за вышеуказанных причин можно предположить, что шкалы D-F и Duke не работают на современных когортах пациентов потому, что за последние 30 лет усредненный портрет пациента с ИБС в мире в значительной мере изменился. Стенокардия и одышка остаются основными симптомами ИБС, однако все большее число симптоматических пациентов не имеют обструктивной КБС по данным КАГ [11; 29; 30]. Этот феномен в большей мере выражен у женщин, и поэтому наилучшая шкала для прогноза обструктивной КБС женщин (CAD Clinic, AUC 0,72) в исследовании Baskaran et al. показала себя хуже, чем наихудшая шкала для мужчин (CONFIRM, AUC 0,74) [16]. Проблема заключается в том, что хотя у женщин на популяционном уровне значительно реже встречается обструктивное поражение КА, это не означает, что у женщин прогноз в целом лучше, чем у мужчин. Это связано с более частым распространением у женщин диффузного атеросклероза, вазоспастических и микрососудистых форм ишемической болезни сердца, при которых наличие симптомов и ухудшение прогноза связано не с локальным стенозом эпикардиальной КА, а со снижением резерва миокардиального кровотока [31].

Таким образом, мы вплотную подходим к клиническим различиям между терминами коронарной (КБС, CAD) и ишемической (ИБС, IHD) болезни сердца. В термин КБС закладывается анатомическое атеросклеротическое поражение крупных КА, в то время как термин ИБС подразумевает поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям. Определение ИБС ставит во главу угла именно ишемию кардиомиоцитов, которая определяется как несоответствие между потребностью миокарда в нутриентах и возможностью их доставки с коронарным кровотоком, независимо от характера поражения КА, которое привело к этому несоответствию. Многочисленными исследованиями показано несоответствие между тяжестью стеноза эпикардиальной КА и наличием преходящей ишемии миокарда. По разным данным, лишь 30–50% «гемодинамически»-значимых стенозов ($\geq 50\%$) проявляются преходящей ишемией, клиническими симптомами и/или положительными результатами нагрузочных проб [32; 33]. Очевидно, что у пациента с наличием стеноза КА $\geq 50\%$, но без признаков преходящей ишемии, может быть выставлен диагноз КБС, но не ИБС. И наоборот, выявление преходящей ишемии миокарда не является редкостью при малоизмененных артериях, вследствие вазоспастического механизма или эндотелиальной дисфункции, а также при сопутствующих заболеваниях, в частности при сахарном диабете, системных заболеваниях, на фоне химиотерапии [34]. У такого пациента может быть выставлен диагноз ИБС, но не КБС.

Далее следует ответить на вопрос, что является более важным в плане тактики лечения и прогноза — наличие стенозов КА (КБС) или же наличие преходящей ишемии миокарда (ИБС). Еще 13 лет назад в исследовании COURAGE было показано, что у пациентов с наличием $>70\%$ стеноза КА и абнормальными результатами стресс-теста, или наличием $>80\%$ стеноза КА с наличием стенокардии нет прогностических различий в тактике ведения, включающей чрескожное вмешательство (ЧКВ) на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), по сравнению только лишь с ОМТ [35]. Дальнейшие исследования с использованием метода измерения фракционного резерва кровотока (ФРК) подтвердили, что далеко не любое обструктивное поражение КА является функционально значимым. Первым и наиболее продолжительным на сегодняшний день стало исследование DEFER, показавшее нецелесообразность стентирования функционально незначимых стенозов КА с $\text{ФРК} \geq 0,75$ [36]. По данным исследования FAME «функционально незначимыми» ($\text{ФРК} > 0,80$) оказались 57% стенозов $>50\%$, 20% стенозов 70–90%, при этом значимыми ($\text{ФРК} \leq 0,80$) оказались лишь 35% стенозов 50–70% [37].

По итогам накопленного массива исследований появилась обоснованная критика превентивного подхода к выполнению ЧКВ на КА без доказанной ишемии у пациентов с стабильной ИБС — он стал считаться не просто необоснованным, но и опасным, приводящим к

повышению частоты ССО и смертности [38]. Более того, в последние годы возникает критическая оценка использования коронарографических методов в качестве «золотого стандарта» диагностики стабильной ИБС [28; 39].

Необходимо подчеркнуть, что понятие «доказанная ишемия», фигурирующее во многих исследованиях, также часто используется необоснованно. К примеру, пациентов, включенных в исследование COURAGE, считали имеющими «объективные признаки ишемии», в то время как значительная часть из них имела лишь стенозы КА и, вполне возможно, ложноположительные данные нагрузочных проб. Эта ошибка была частично воспроизведена в завершившемся недавно исследовании ISCHEMIA, которое также не выявило групп пациентов, у которых первичная инвазивная стратегия привела бы к улучшению прогноза по сравнению с ОМТ [40]. Дело в том, что ишемия — это патологическое состояние на уровне кардиомиоцитов, и для ее выявления должны использоваться методы прямой визуализации клеточной перфузии миокарда, а именно, перфузионная сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная (ОЭКТ) или позитронная (ПЭТ) томография миокарда. Отличительной особенностью ISCHEMIA (в отличие от COURAGE) как раз и было заявлено включение пациентов с патологическим результатом нагрузочной пробы и «доказанной умеренной или выраженной ишемией», то есть с достаточно тяжелым предполагаемым состоянием коронарного русла, что должно было помочь в обосновании необходимости реваскуляризации. Однако, как и в случае с исследованием COURAGE, в дизайне ISCHEMIA также не было уделено внимание корректному определению ишемии миокарда — методом перфузионной ОЭКТ ее определяли лишь у 45,1% пациентов, в то время как 20,9% пациентов была выполнена стресс-ЭхоКГ, 3,7% — стресс-МРТ, а у 30,3% была выполнена лишь стресс-ЭКГ без визуализации. Итоговые результаты были объединены с градацией тяжести выявленной ишемии на «тяжелую», «умеренную», «начальную» и «отсутствующую», две последних категории были исключены из исследования [41]. Таким образом, смешение результатов нескольких неинвазивных методов с различной фактической эффективностью выявления ишемии могло стать причиной искажения результатов всего исследования ISCHEMIA.

В тоже время доказательная база влияния тяжести преходящей ишемии миокарда, выявленной прямыми методами визуализации, на прогноз пациента более убедительна [42; 43]. Еще в 1998 г. группой Nachamovich et. al на когорте из 5183 последовательных пациентов с предполагаемой или установленной ИБС, было показано, что нормальный результат ОЭКТ (без стабильных и преходящих дефектов перфузии) достоверно предопределяет низкий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) ($\leq 0,5\%$ в год). При этом частота ССО поступательно увеличивалась пропорционально увеличению площади дефектов перфузии по данным ОЭКТ [44]. Вывод о высокой отрицательной предсказательной ценности

перфузионной ОЭКТ миокарда был подтвержден в многоцентровом исследовании Shaw et al., включавшем 4728 пациентов: при нормальных результатах ОЭКТ у пациентов с подозреваемой ИБС, годовая смертность не превышала 0,6% [45]. В рамках исследования COURAGE был выполнен суб-анализ (Nuclear Substudy), который показал, что только использование перфузионной ОЭКТ позволяет определить тактику ведения пациента с ИБС, улучшающую прогноз [46]. Это исследование было затем значительно расширено группой Nachamovitch et al. (2011) на большем материале и с наблюдением в течение 7 лет. Было включено 13 555 пациентов (из них 35% с установленной ИБС, остальные — с предполагаемой), у которых тактика ведения определялась наличием и объемом стабильных (ПИКС) и преходящих (ишемия) дефектов перфузии по данным стресс-ОЭКТ. В результате было показано, что пациенты с достоверной ишемией миокарда (>10%) и отсутствием распространенного ПИКС имеют лучший прогноз при ранней инвазивной тактике лечения. В то время как пациенты без значительной ишемии, а также пациенты с объемом ПИКС >10% имели лучший прогноз на ОМТ [42].

Эта доказательная база была дополнена данными Датского регистра, включавшего 6-летнее наблюдение за 1327 пациентами с нормальными результатами перфузионной ОЭКТ и 278 пациентами с наличием стабильных дефектов перфузии. В первой группе реваскуляризация приводила к значительному увеличению частоты ССО и смерти (6,2% в год) против 1,9% на ОМТ, во второй — 9,1% и 6,7%, соответственно. В выводах этого регистра подчеркивалось, что нормальные результаты перфузионной ОЭКТ (отсутствие стабильных и преходящих дефектов перфузии) не только означают низкий риск ССО, но и предсказывают более высокую смертность у тех пациентов, которым все же выполнили ЧКВ, основываясь на наличии стенозов по данным КАГ [47]. «Ишемический» подход к определению тактики ведения пациентов с стабильной ИБС был обоснован и в других исследованиях, включавших несколько тысяч пациентов. При этом была показана прогностическая роль данных перфузионной ОЭКТ, выполненной повторно после вмешательства для оценки площади остаточной ишемии, а также в более поздних сроках для выявления признаков отдаленного увеличения площади ишемии, что определяло целесообразность повторных вмешательств для улучшения прогноза [48].

Таким образом, основная проблема современных шкал ПТВ может заключаться в том, что все они ставят задачей прогнозирование наличия у пациента стеноза КА $\geq 50\%$ по данным КАГ или КТА. Однако наличие такого стеноза сам по себе, без доказанной ишемии, не говорит ни о наличии ИБС, ни о необходимости выполнения вмешательства, такой стеноз не имеет корреляции ни с клиническим состоянием пациента, ни с его прогнозом. Выявление стеноза КА $\geq 50\%$ позволяет лишь поставить диагноз обструктивной КБС (который является лишь

суррогатом ИБС) и, возможно, инициировать гиполипидемическую терапию. Это позволяет заявить, что оценка «ПТВ обструктивной КБС» (в терминологии рекомендаций ESC) фактически не имеет смысла, поскольку целью этой оценки является выявление признака, который не играет значимой диагностической и прогностической роли. Действительно же важным является использование шкал ПТВ для выявления пациентов, у которых будет выявлена ИБС, то есть верифицировано наличие значимой преходящей ишемии миокарда — фактора, имеющего достоверную прогностическую роль и определяющего на основании сопоставления клинических данных, анатомических и функциональных исследований дальнейшую тактику лечения. По нашим собственным предварительным данным, включающим совместный анализ результатов перфузионной ОЭКТ миокарда и инвазивной КАГ у 220 пациентов с предполагаемой ИБС, шкала ПТВ из рекомендаций ESC 2019 года значительно недооценивает частоту выявления ИБС, потребовавшей выполнения вмешательства. В частности, из 117 пациентов с рассчитанной по рекомендациям ESC 2019 ПТВ <15%, у 107 было выявлено обструктивное поражение КА, у 68 из которых была выявлена достоверная преходящая ишемия по данным ОЭКТ, в результате чего потребовалась реваскуляризация [49]. Эти результаты позволяют предположить, что в Российской популяции, характеризующейся чрезвычайно высоким риском ССЗ, недооценкой пациентами тяжести своего состояния, низкой приверженностью к гиполипидемической терапии [50], более подходящей может оказаться не шкала CAD Clinical, а CAD Basic или даже «устаревшая» в развитых странах шкала Diamond-Forrester. Эта гипотеза требует продолжения исследований на больших когортах пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Стабильная ишемическая болезнь сердца*. Клинические рекомендации. — М., 2020. [Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines. Moscow: 2020. (In Russ).] Доступно по https://cardioweb.ru/files/glavny-kardiolog/rekomendation/KP_IBC.pdf.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019;41(3):407–77. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
3. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1198–207. Doi: 10.1093/ehjci/jez054.
4. Foldyna B, Udelson JE, Karady J, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(5):574–81. Doi: 10.1093/ehjci/jez182.
5. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation*. 2011;124(22):2423–32. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039255.

6. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):3097–137. Doi: 10.1161/CIR.0b013e3182776f83.
7. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003. Doi: 10.1093/eurheartj/ehd296.
8. Информационный бюллетень ВОЗ. — 2015. — №317. [WHO Fact Sheet. 2015;(317). (In Russ).]
9. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1993;118(2):81–90. Doi: 10.7326/0003-4819-118-2-199301150-00001.
10. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, et al. Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study. *PLoS One*. 2014;9(4):e93170. Doi: 10.1371/journal.pone.0093170.
11. Patel MR, Dai D, Hernandez AF, et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J*. 2014;167(6):846–852 e2. Doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.001.
12. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, et al. Appropriateness of diagnostic catheterization for suspected coronary artery disease in New York State. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(1):19–27. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIO NS.113.000741.
13. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1316–30. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr014.
14. Smeeth L, Skinner JS, Ashcroft J, et al. NICE clinical guideline: chest pain of recent onset. *Br J Gen Pract*. 2010;60(577):607–10. Doi: 10.3399/bjgp10X515124.
15. Investigators S-H. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9985):2383–91. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)60291-4.
16. Baskaran L, Danad I, Gransar H, et al. A Comparison of the Updated Diamond-Forrester, CAD Consortium, and CONFIRM History-Based Risk Scores for Predicting Obstructive Coronary Artery Disease in Patients With Stable Chest Pain: The SCOT-HEART Coronary CTA Cohort. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7):1392–400. Doi: 10.1016/j.jcmg.2018.02.020.
17. Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, et al. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):2533–40. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.851.
18. Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(8):849–60. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.074.
19. Pickett CA, Hulten EA, Goyal M, et al. Accuracy of traditional age, gender and symptom based pre-test estimation of angiographically significant coronary artery disease in patients referred for coronary computed tomographic angiography. *Am J Cardiol*. 2013;112(2):208–11. Doi: 10.1016/j.amjcard.2013.03.015.
20. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012;344:e3485. Doi: 10.1136/bmj.e3485.
21. Min JK, Dunning A, Gransar H, et al. Medical history for prognostic risk assessment and diagnosis of stable patients with suspected coronary artery disease. *Am J Med*. 2015;128(8):871–8. Doi: 10.1016/j.amjmed.2014.10.031.
22. Bittencourt MS, Hulten E, Polonsky TS, et al. European Society of Cardiology-Recommended Coronary Artery Disease Consortium Pretest Probability Scores More Accurately Predict Obstructive Coronary Disease and Cardiovascular Events Than the Diamond and Forrester Score: The Partners Registry. *Circulation*. 2016;134(3):201–11. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023396.
23. Ferreira AM, Marques H, Tralhao A, et al. Pre-test probability of obstructive coronary stenosis in patients undergoing coronary CT angiography: Comparative performance of the modified diamond-Forrester algorithm versus methods incorporating cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol*. 2016;222:346–51. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.180.
24. Genders TSS, Coles A, Hoffmann U, et al. The External Validity of Prediction Models for the Diagnosis of Obstructive Coronary Artery Disease in Patients With Stable Chest Pain: Insights From the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(3):437–46. Doi: 10.1016/j.jcmg.2017.02.020.
25. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2019;40(18):1426–35. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy806.
26. Adamson PD, Newby DE, Hill CL, et al. Comparison of International Guidelines for Assessment of Suspected Stable Angina: Insights From the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(9):1301–10. Doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.021.
27. National Institute for Health and Care Excellence. *Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin (update) Clinical guideline 95*. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2016.
28. Di Carli MF, Gupta A. Estimating Pre-Test Probability of Coronary Artery Disease: Battle of the Scores in an Evolving CAD Landscape. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7):1401–1404. Doi: 10.1016/j.jcmg.2018.04.036.
29. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33(6):734–44. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr331.
30. Pitts R, Daugherty SL, Tang F, et al. Optimal secondary prevention medication use in acute myocardial infarction patients with nonobstructive coronary artery disease is modified by management strategy: insights from the TRIUMPH Registry. *Clin Cardiol*. 2017;40(6):347–55. Doi: 10.1002/clc.22686.
31. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, et al. Excess Cardiovascular Risk in Women Relative to Men Referred for Coronary Angiography Is Associated With Severely Impaired Coronary Flow Reserve, Not Obstructive Disease. *Circulation*. 2017;135(6):566–77. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023266.
32. Sato A, Hiroe M, Tamura M, et al. Quantitative measures of coronary stenosis severity by 64-Slice CT angiography and relation to physiologic significance of perfusion in nonobese patients: comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 2008;49(4):564–72. Doi: 10.2967/jnumed.107.042481/10.2967/jnumed.107.042481.
33. Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, et al. Functionally relevant coronary artery disease: comparison of 1.5-section CT angiography with myocardial perfusion SPECT. *Radiology*. 2008;248(2):414–23. Doi: 10.1148/radiol.2482071307/10.1148/radiol.2482071307.
34. Djaberi R, Roodt J, Schuijff JD, et al. Endothelial dysfunction in diabetic patients with abnormal myocardial perfusion in the absence of epicardial obstructive coronary artery disease. *J Nucl Med*. 2009;50(12):1980–6. Doi: 10.2967/jnumed.109.065193.
35. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503–16. Doi: 10.1056/NEJMoa070829.
36. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*. 2015;36(45):3182–8. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv452.
37. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10006):1853–60. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00057-4.
38. Ko DT, Guo H, Wijeyesundera HC, et al. Assessing the association of appropriateness of coronary revascularization and clinical outcomes for patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1876–84. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.056.

39. Borren N, Maas A, Ottervanger J. Stop invasive coronary angiography as the gold standard for the diagnosis of stable angina! *Interv Cardiol.* 2015;7:415–18. Doi: 10.2217/ica.15.35.
40. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395–407. Doi: 10.1056/NEJMoa1915922.
41. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, et al. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4(3):273–86. Doi: 10.1001/jamacardio.2019.0014.
42. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J.* 2011;32(8):1012–24. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq500.
43. Boiten HJ, van den Berge JC, Valkema R, et al. Ischemia burden on stress SPECT MPI predicts long-term outcomes after revascularization in stable coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(3):958–66. Doi: 10.1007/s12350-016-0735-5.
44. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(6):535–43.
45. Shaw LJ, Hendel R, Borges-Neto S, et al. Prognostic value of normal exercise and adenosine (99m)Tc-tetrofosmin SPECT imaging: results from the multicenter registry of 4,728 patients. *J Nucl Med.* 2003;44(2):134–9.
46. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008;117(10):1283–91. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963.
47. Simonsen JA, Mickley H, Johansen A, et al. Outcome of revascularisation in stable coronary artery disease without ischaemia: a Danish registry-based follow-up study. *BMJ Open.* 2017;7(8):e016169. Doi: 10.1136/bmjopen-2017-016169.
48. Kim YH, Ahn JM, Park DW, et al. Impact of ischemia-guided revascularization with myocardial perfusion imaging for patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(3):181–90. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.061.
49. Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Денисенко-Канкия Е.И., и др. Результаты перфузионной однофотонной эмиссионной томографии миокарда и данных коронарографии у пациентов с различной претестовой вероятностью ишемической болезни сердца // *Терапевтический архив.* — 2020. — №4. — С. 30–36. [Ansheles AA, Sergienko IV, Denisenko-Kankiya EI, et al. Myocardial perfusion single-photon emission computer tomography and coronary angiography results in patients with different pretest probability of ischemic heart disease. *Terapevtichesky Archive.* 2020;(4):30–36. (In Russ).]
50. Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в российской популяции на примере Москвы и Московской области // *РФК.* — 2018. — №1. — С. 77–87. [Sergienko IV, Ansheles AA. Radionuclide identification of patients with familial hypercholesterolemia in the russian population using the example of Moscow city and Moscow region. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;(1):77–87. (In Russ).]
39. Borren N, Maas A, Ottervanger J. Stop invasive coronary angiography as the gold standard for the diagnosis of stable angina! *Interv Cardiol.* 2015;7:415–18. Doi: 10.2217/ica.15.35.
40. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395–407. Doi: 10.1056/NEJMoa1915922.
41. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, et al. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4(3):273–86. Doi: 10.1001/jamacardio.2019.0014.
42. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J.* 2011;32(8):1012–24. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq500.
43. Boiten HJ, van den Berge JC, Valkema R, et al. Ischemia burden on stress SPECT MPI predicts long-term outcomes after revascularization in stable coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(3):958–66. Doi: 10.1007/s12350-016-0735-5.
44. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(6):535–43.
45. Shaw LJ, Hendel R, Borges-Neto S, et al. Prognostic value of normal exercise and adenosine (99m)Tc-tetrofosmin SPECT imaging: results from the multicenter registry of 4,728 patients. *J Nucl Med.* 2003;44(2):134–9.
46. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008;117(10):1283–91. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963.
47. Simonsen JA, Mickley H, Johansen A, et al. Outcome of revascularisation in stable coronary artery disease without ischaemia: a Danish registry-based follow-up study. *BMJ Open.* 2017;7(8):e016169. Doi: 10.1136/bmjopen-2017-016169.
48. Kim YH, Ahn JM, Park DW, et al. Impact of ischemia-guided revascularization with myocardial perfusion imaging for patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(3):181–90. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.061.
49. Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Денисенко-Канкия Е.И., и др. Результаты перфузионной однофотонной эмиссионной томографии миокарда и данных коронарографии у пациентов с различной претестовой вероятностью ишемической болезни сердца // *Терапевтический архив.* — 2020. — №4. — С. 30–36. [Ansheles AA, Sergienko IV, Denisenko-Kankiya EI, et al. Myocardial perfusion single-photon emission computer tomography and coronary angiography results in patients with different pretest probability of ischemic heart disease. *Terapevtichesky Archive.* 2020;(4):30–36. (In Russ).]
50. Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в российской популяции на примере Москвы и Московской области // *РФК.* — 2018. — №1. — С. 77–87. [Sergienko I.V., Ansheles A.A. Radionuclide identification of patients with familial hypercholesterolemia in the russian population using the example of Moscow city and Moscow region // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(1):77–87. (In Russ).]