

ЗАГАТИНА А. В., ЖУРАВСКАЯ Н. Т.,
ВАРЕЛДЖЯН Ю. П.

Неинвазивная оценка параметров коронарного кровотока во время тестов с физической нагрузкой в популяции больных артериальной гипертензией

Кардиоцентр «Медика»

192283, Россия, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8-2

e-mail: zag_angel@yahoo.com

Реферат

Целью работы явилось неинвазивное измерение скоростных параметров коронарного кровотока у лиц с артериальной гипертензией, изучение влияния возраста и пола на данные показатели, сравнение исследуемых параметров с аналогичными у здоровых людей.

Материал и методы. В исследование включены 144 пациента с артериальной гипертензией. Проводился нагрузочный тест на горизонтальном велоэргометре, дополненный исследованием кровотока в передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ). Вычислялись диастолические скорости кровотока до и на пике нагрузки, коронарный резерв в ПМЖВ (КРпмжв), разница скоростей на пике и до нагрузки. Проводилось исследование показателей у разных возрастных групп, у мужчин и женщин, а также, с группой здоровых лиц (145 пациентов).

Результаты. В покое у пациентов с артериальной гипертензией скорость коронарного кровотока в срединном сегменте ПМЖВ была $33,0 \pm 8,4$ см/с, скорость на пике нагрузки – $80,3 \pm 16,5$ см/с, разница скорости на пике и до нагрузки – $48,2 \pm 13,9$ см/с, значение КРпмжв – $2,55 \pm 0,56$. Не было различий параметров у мужчин и женщин. Не было получено корреляции скоростных параметров с массой/индексом массы миокарда. Параметры группы с артериальной гипертензией были аналогичны данным у группы здоровых людей.

Заключение. Пациенты с артериальной гипертензией имеют скоростные значения коронарного кровотока во время теста с физической нагрузкой, не отличающиеся от параметров группы здоровых лиц.

Ключевые слова: коронарный резерв, скорость коронарного кровотока, стресс-эхокардиография, трансторакальная эхокардиография коронарной артерии.

Введение

Повышение скоростей и объемов коронарного кровотока при физической нагрузке является физиологической нормой, что наблюдается у всех здоровых людей в повседневной жизни. Исследование кровотока в артериях сердца во время физической нагрузки у здоровых лиц и при сердечно-сосудистой патологии описано в ранних работах для инвазивных методов диагностики [5, 9]. Исследования неинвазивного измерения параметров коронарного кровотока у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы в международной литературе немногочисленны. Чаще всего они касаются фармакологических проб для оценки коронарного кровотока в отдельных артериях сердца. Так, недавние работы показали снижение скоростных параметров коронарного кровотока при введении вазодилатирующих агентов у пациентов, страдающих артериальной гипертензией. В этих ситуациях наблюдался достоверно меньший показатель коронарного резерва в артерии, которую традиционно используют в качестве модели для представительства всего коронарного русла, а именно — передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ) [4, 8]. Однако теоретически изменение кровотока в артериях сердца при введении фармакологических средств

с вазодилатирующим эффектом может значимо отличаться от такового при физиологических реакциях на рутинную физическую нагрузку. Ранние работы с инвазивным измерением параметров кровотока также были выполнены у пациентов с введением лекарственных препаратов (анестетиков), которые могли значимо изменить эти параметры. Таким образом, в современной литературе мало исследований коронарного кровотока у лиц с артериальной гипертензией во время обычной физической нагрузки без введения фармакологических средств.

Цель исследования — неинвазивное измерение скоростных параметров коронарного кровотока у лиц с артериальной гипертензией, изучение влияния возраста и пола на данные показатели, сравнение исследуемых параметров с аналогичными у здоровых людей.

Материал и методы исследования

Из базы пациентов между ноябрем 2011 года и декабрем 2014 года были проанализированы данные всех лиц, прошедших стресс-эхокардиографическое исследование с визуализацией передней межжелудочковой артерии до и на пике нагрузки — всего 3237 человек. Таким образом, были отобраны 144

человека — все пациенты, отвечающие следующим критериям: 1) хорошая визуализация передней межжелудочковой артерии (ПМЖВ) с записью спектра коронарного кровотока; 2) диагноз артериальной гипертензии; 3) отсутствие другой сердечно-сосудистой патологии, включая ИБС, пороки сердца и т. д.; 4) отсутствие сахарного диабета; 5) неишемический тест стресс-эхокардиографии. Для группы сравнения из той же базы были отобраны 145 здоровых человек, подходящие под 1, 3, 4, 5 критерии, без сердечно-сосудистой патологии.

В основной группе мужчин и женщин было равное количество — 72/72. Средний возраст — 54 ± 9 лет. У большинства пациентов была артериальная гипертензия 2-й степени (116 человек — 81 %), гипертензия 3-й степени была диагностирована у 17 человек (12 %), 1-я степень артериальной гипертензии наблюдалась у наименьшего количества пациентов основной группы (11 человек — 8 %). У 56 пациентов наблюдалось ожирение (39 %): первой степени — 44 человека, второй степени — 9 человек, третьей степени — 3 человека.

В группе здоровых лиц преобладали мужчины 81 (56 %), средний возраст — 48 ± 12 лет.

Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой

Всем пациентам выполнялась стресс-эхокардиография по рекомендованным методикам [12] с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре в положении полулежача с левым поворотом на 10–45 градусов. Первая ступень — 50 Вт с дальнейшим увеличением по 25 Вт каждые 2 минуты до достижения критериев остановки пробы. Электрокардиограмма в 12 стандартных отведениях регистрировалась в течение всего теста, артериальное давление измерялось на каждой ступени.

Стандартная эхокардиографическая оценка

В исследовании использовалась ультразвуковая система Vivid 7 Dimension (General Electric, USA). До нагрузки у всех пациентов основной группы вычислялись масса миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка по методу 2Д «площадь-длина» [7]. Критерием гипертрофии левого желудочка было превышение индекса массы миокарда: для женщин 88 г/м^2 , для мужчин — 102 г/м^2 .

До нагрузки и на первых секундах — до 50 секунд после прекращения нагрузки регистрировались 4 стандартные эхокардиографические позиции: верхушечная четырехкамерная, верхушечная двухкамерная, парастернальная по длинной оси, парастернальная по короткой оси на уровне папиллярных мышц. Визуальная оценка сократимости велась также периодически на всех ступенях нагрузки. Эти данные сохранялись для дальнейшей оценки. После исследования соответствующие позиции анализировались бок в бок по стандартной методике [12].

Исследование коронарного резерва в ПМЖВ

По умолчанию использовали вкладку “Coronary” с заводскими настройками системы, которые незначительно модифицировались для оптимизации визуализации передней межжелудочковой артерии. Применялась ранее описанная методика поиска и регистрации коронарного кровотока в ПМЖВ [13].

Пациентам выполнялся поиск передней межжелудочковой артерии в парастернальной по длинной оси и верхушечной модифицированных позициях до визуализации межжелудочковой борозды. Шкала Найквиста изменялась в диапазоне от 0,24 м/с до 0,41 м/с в покое и во время теста. Шкала подстраивалась до получения оптимального изображения. Спектр скоростей коронарного кровотока записывался с помощью импульсно-волнового режима доплерографии, используя контрольный объем 2 мм, который устанавливался на цветовой сигнал от среднего сегмента ПМЖВ (рис. 1).

Анализ спектра доплерографии проводился до нагрузки и на пике нагрузки off-line по сохраненным на жесткий диск записям. Измерялась максимальная диастолическая скорость, вычислялись показатель коронарного резерва в ПМЖВ (КРпмжв), который равнялся частности: делимое — величина диастолической скорости на пике нагрузки, делитель — величина диастолической скорости до нагрузки, а также разница скоростей на пике и до нагрузки. Измерения проводились по анонимным изображениям.

Для обработки данных была использована программа «STATISTICA, version 10.0». Непрерывные величины представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение, категориальные величины выражены в процентах. Для множественных сравнений нормально распределенных величин применялся метод ANOVA. Непараметрические данные сравнивались с помощью теста U Манна-Уитни. Сравнение пропорций проводилось с помощью хи-квадрат-теста и способа Фишера. Для распределения групп на возрастные подгруппы использовалась непараметрическая статистика с определением процентилей.

Корреляции Спирмана и Пирсона использовались для оценки сопоставления массы миокарда и индекса массы миокарда и ультразвуковых скоростных показателей коронарного кровотока, а также при анализе возрастных подгрупп. Критическим уровнем достоверности нулевой статистической гипотезы считалось значение $p < 0,05$.

Работа выполнялась в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинской декларации и Этическом кодексом Российского врача.

Результаты исследования

Масса миокарда в группе была в среднем 165 ± 42 г. Индекс массы миокарда — $83 \pm 19 \text{ г/м}^2$. Пациентов с критерием наличия гипертрофии левого желудочка было в группе 32 человека.

Средняя частота пульса до нагрузки была 75 ± 13 уд./мин, мощность нагрузки — 133 ± 36 Вт, частота сердечных сокращений на пике нагрузки — 144 ± 11 уд./мин, максимальное систолическое артериальное давление на пике нагрузки — 208 ± 26 мм рт. ст. В покое скорость коронарного кровотока в данной группе в срединном сегменте ПМЖВ была $33,0 \pm 8,4$ см/с, скорость на пике нагрузки — $80,3 \pm 16,5$ см/с, разница скоростей на пике и до нагрузки — $48,2 \pm 13,9$ см/с, значение КРпмжв — $2,55 \pm 0,56$.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Значения параметров нагрузочного теста и параметров коронарного кровотока в зависимости от возраста

Исследуемая группа была разделена на 4 подгруппы согласно квартильному распределению по возрасту: 1-я подгруппа — пациенты до 49 лет; 2-я подгруппа — 49–54 лет; 3-я подгруппа — 55–60 лет; 4-я подгруппа — пациенты старше 60 лет. Пациенты старше 60 лет выполняли меньшую мощность нагрузки, при которой имели меньшие значения КРпмжв и разницу скоростей. Соотношение параметров нагрузочного теста в таблице 1.

При этом методом корреляционного анализа не было получено статистически достоверной корреляции значений скоростей кровотока в ПМЖВ до и на пике нагрузки, разницы данных скоростей, а также величин коронарного резерва с возрастом ($r=0,02$; $r=-0,09$; $r=-0,08$; $r=-0,04$ соответственно; $p>0,05$).

Значения параметров нагрузочного теста и параметров коронарного кровотока в зависимости от пола

Женщины по сравнению с мужчинами выполняли меньшую мощность нагрузки, на нагрузке имели меньшую величину артериального давления. При этом скорость кровотока в покое, на нагрузке, КРпмжв и разница скоростей достоверно не различались между группами. Параметры теста мужчин и женщин таблица 2.

Сравнение параметров коронарного кровотока со значениями показателей массы миокарда

Не было получено достоверных корреляционных данных между значениями массы миокарда и скоростями коронарного кровотока в покое, на пике

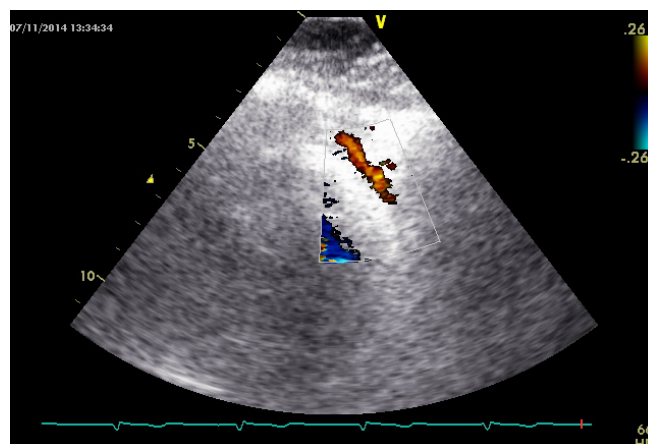


Рис. 1. Передняя межжелудочковая артерия, цветная доплерография

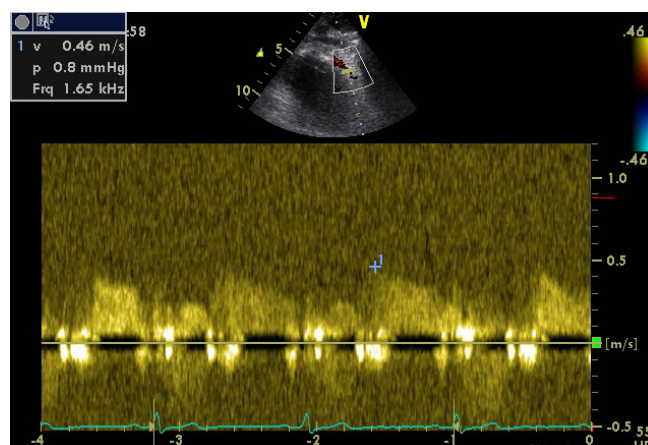


Рис. 2. Передняя межжелудочковая артерия, спектр импульсно-волновой доплерографии, регистрация максимальной диастолической скорости

Параметры нагрузочной пробы и коронарного кровотока во время нагрузки у разных возрастных групп

Таблица 1

Параметр	Подгруппа 1 N=34	Подгруппа 2 N=38	Подгруппа 3 N=36	Подгруппа 4 N=36	P
ЧСС до нагрузки, уд./мин	77±13	75±13	72±12	75±12	незначимо
Мощность нагрузки, Вт	149±34	138±32	135±40	112±29	<0,0001**
Максимальная ЧСС, уд./мин	153±07	145±08	144±12	135±08	<0,0000001*
Максимальное систолическое АД, мм рт. ст.	209±28	207±29	213±25	204±23	незначимо
Скорость кровотока в ПМЖВ до нагрузки, см/с	33,2±8,1	33,2±8,3	32,6±8,9	33,0±8,6	незначимо
Скорость кровотока в ПМЖВ на пике нагрузки, см/с	81,2 ±12,6	80,7±17,8	84,8±14,4	76,6±13,1	незначимо
Δ V — разница скоростей на пике и до нагрузки, см/с	46,6±11,0	52,3±13,1	53,1±11,9	40,6±16,8	<0,007***
Коронарный резерв в ПМЖВ	2,40±0,48	2,79±0,59	2,71±0,46	2,29±0,59	<0,004***

Здесь и далее: ЧСС — частота сердечных сокращений, АД — артериальное давление, ПМЖВ — передняя межжелудочковая артерия. * — все подгруппы между собой имели достоверные различия в показателе, ** — 4-я подгруппа отличалась достоверно от всех других подгрупп, *** — 4-я подгруппа достоверно отличалась от 2-й и 3-й подгрупп.

Параметры нагрузочной пробы и коронарного кровотока во время нагрузки у мужчин и женщин

Таблица 2

Параметр	Женщины N=70	Мужчины N=70	P
ЧСС до нагрузки, уд./мин	75±12	75±14	незначимо
Мощность нагрузки, Вт	109±23	158±30	<0,0000001
Максимальная ЧСС, уд./мин	143±12	145±10	незначимо
Максимальное систолическое АД, мм рт. ст.	199±25	217±25	<0,00004
Скорость кровотока в ПМЖВ до нагрузки, см/с	32,8±8,9	33,2±7,9	незначимо
Скорость кровотока в ПМЖВ на пике нагрузки, см/с	80,3±17,3	80,2±16,0	незначимо
ΔV — разница скоростей на пике и до нагрузки, см/с	48,2±14,6	48,2±13,4	незначимо
Коронарный резерв в ПМЖВ	2,58±0,58	2,52±0,55	незначимо

Параметры нагрузочной пробы и коронарного кровотока во время нагрузки у здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией

Таблица 3

Параметр	Пациенты с АГ N=144	Здоровые N=145	P
ЧСС до нагрузки, уд./мин	75±13	76±14	незначимо
Мощность нагрузки, Вт	133±36	141±44	незначимо
Максимальная ЧСС, уд./мин	144±11	150±11	<0,000002
Максимальное систолическое АД, мм рт. ст.	208±26	189±26	<0,0000001
Скорость кровотока в ПМЖВ до нагрузки, см/с	33,0 ± 8,4	31,9 ± 8,3	незначимо
Скорость кровотока в ПМЖВ на пике нагрузки, см/с	80,3± 16,5	77,4 ± 15,3	незначимо
ΔV — разница скоростей на пике и до нагрузки, см/с	48,2 ± 13,9	45,3 ± 13,4	незначимо
Коронарный резерв в ПМЖВ	2,55 ± 0,56	2,51 ± 0,59	незначимо

нагрузки, КРпмжв, разницей скоростей на пике и до нагрузки ($r=0,14$; $r=0,18$; $r=-0,01$; $r=0,15$ соответственно; $p>0,05$), а также между значениями индекса массы миокарда и скоростями коронарного кровотока в покое, на пике нагрузки, КРпмжв, разницей скоростей на пике и до нагрузки ($r=0,11$; $r=0,16$; $r=0,01$; $r=0,15$ соответственно; $p>0,05$).

Отдельно анализировалась подгруппа из 32 человек с наличием гипертрофии левого желудочка. В данной подгруппе также не было значимой корреляции параметров кровотока и массы/индекса массы миокарда. Подгруппы без и с гипертрофией левого желудочка не отличались друг от друга по

исследуемым параметрам: скорость кровотока в покое ($32,9\pm8,7$ по сравнению с $33,3\pm7,1$ см/с, $p>0,05$), скорость кровотока на пике нагрузки ($79,0\pm17,1$ по сравнению с $84,0\pm14,2$ см/с, $p>0,05$), разница скоростей ($47,5\pm14,4$ по сравнению с $50,6\pm12,2$ см/с, $p>0,05$), КРпмжв ($2,55\pm0,59$ по сравнению с $2,56\pm0,48$, $p>0,05$).

Сравнение с группой здоровых лиц

В группе пациентов с артериальной гипертензией частота сердечных сокращений на пике нагрузки была меньше, артериальное давление достоверно выше. Не было получено значимой разницы между группами здоровых пациентов и больных артери-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

альной гипертензией по исследуемым параметрам коронарного кровотока (таблица 3).

Обсуждение результатов

Измерение скоростных показателей в коронарных артериях, в частности, в ПМЖВ, становится рутинной практикой при проведении тестов с фармакологическими пробами. Ранее было показано, что изменение коронарного кровотока, особенно величины КРпмжв, несет важную дополнительную диагностическую и прогностическую информацию [1, 10, 11]. Последние работы также продемонстрировали возможность и диагностическую ценность исследования коронарного кровотока во время более безопасных тестов с физической нагрузкой [2, 14].

В данной работе впервые были получены величины скоростных параметров коронарного кровотока во время теста с физической нагрузкой с помощью неинвазивных ультразвуковых методов у пациентов с диагностированной артериальной гипертензией. Проведен анализ распределения по полу и возрасту. Не было получено достоверных различий скоростных показателей у мужчин и женщин. У лиц старше 60 лет, страдающих артериальной гипертензией, кровотоков в артерии прирастал значимо меньше.

Ранее в исследованиях с вазодилататорами было показано, что у лиц с артериальной гипертензией

кровоток прирастает значимо меньше по сравнению со здоровыми людьми, величина КРпмжв определялась достоверно ниже [3, 4, 6, 8]. В настоящей работе не было получено различий у этих групп пациентов. Ранее также была показана корреляция скоростных параметров с индексом массы миокарда. В данной работе такой корреляции не наблюдалось. Разница в полученных результатах может быть связана с различной реакцией сосудов коронарного русла на вазодилатирующие агенты по сравнению с физиологичной физической нагрузкой. Во время теста с физической нагрузкой, который является моделью обычной каждодневной нагрузки, профиль коронарного кровотока был аналогичен профилю здоровых лиц.

Выводы

1) Скоростные величины коронарного кровотока во время физической нагрузки у пациентов с артериальной гипертензией не отличаются от таковых у здоровых лиц.

2) Скорости коронарного кровотока во время тестов с физической нагрузкой у женщин и мужчин с артериальной гипертензией значимо не отличались.

3) Не получено доказательств взаимосвязи показателей массы миокарда со скоростными параметрами кровотока в коронарных артериях во время тестов с физической нагрузкой.

Литература

1. Бощенко А. А., Врублевский А. В. Коронарный резерв в диагностике гемодинамически значимых стенозов магистральных коронарных артерий: трансторакальное ультразвуковое исследование // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. № 4. С. 104–106.
2. Загати́на А. В., Журавская Н. Т., Крылова Л. Г. Неинвазивная оценка кровотока в левой коронарной артерии во время физической нагрузки. Трехлетний прогноз // Мед. визуализация. 2015. № 2. С. 45–53.
3. Antony I., Nitenberg A., Foulst J. M., Aptekar E. Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy // Journal of Am. College of Cardiology. 1993. Vol. 22. №2. P. 514–520.
4. Galderisi M., de Simone G., Cicala S. et al. Coronary flow reserve in hypertensive patients with appropriate or inappropriate left ventricular mass // J. of Hypertension. 2003. Vol. 21. № 11. P. 2183–2188.
5. Holmberg S., Serzysko W., Varnauskas E. Coronary circulation during heavy exercise in control subjects and patients with coronary heart disease // Acta Medica Scandinavica. 1971. Vol. 190. № 6. P. 465–480.
6. Houghton J. L., Prisant L. M., Carr A. A. et al. Relationship of left ventricular mass to impairment of coronary vasodilator reserve in hypertensive heart disease // Am. Heart J. 1991. Vol. 121. P. 1107–1112.
7. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. of Am. Society of Echocardiography. 2015. Vol. 28. № 1. P. 1–39.
8. Li W. H., Xu W. X., Li Z. P. et al. Impact of uncontrolled blood pressure on diagnostic accuracy of coronary flow reserve for detecting significant coronary stenosis in hypertensive patients // Chinese Medical Journal. 2013. Vol. 126. № 5. P. 839–844.
9. Messer J. V., Levine H. J., Wagman R. J., Gorlin R. Effect of exercise on cardiac performance in human subjects with coronary artery disease // Circulation. 1963. Vol. 28. P. 404–414.
10. Nemes A., Forster T., Geleijnse M. L., et al. Prognostic role of aortic atherosclerosis and coronary flow reserve in patients with suspected coronary artery disease // International Journal of Cardiology. 2008. Vol. 131. № 1. P. 45–50.
11. Rigo F., Sicari R., Gherardi S. et al. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo // Eur. Heart Jour. 2008. Vol. 29. № 1. P. 79–88.
12. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A. et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) // Eur. Jour. of Echocardiography. 2008. Vol. 9. № 4. P. 415–437.
13. Vegsundvåg J., Holte E., Wiseth R. et al. Transthoracic echocardiography for imaging of the different coronary artery segments: a feasibility study // Cardiovascular Ultrasound. 2009. Vol. 7. P. 58–68.
14. Zagatina A., Zhuravskaya N. Transthoracic detection of coronary flow in left and right coronary descending arteries during supine bicycle stress echocardiography // Coronary Artery Disease. 2012. Vol. 23. P. 337–347.

Noninvasive assessment of coronary blood flow parameters during an exercise test in patients with arterial hypertension

*Cardiology center “Medika”
St. Petersburg, Russia
e-mail: zag_angel@yahoo.com*

Abstract

Purpose. The aim of our study was to non-invasively investigate the parameters of coronary blood flow during exercise in patients with arterial hypertension.

Materials and Methods. We enrolled 144 patients with arterial hypertension. All patients performed supine bicycle symptoms-limited tests. Throughout the exercise, the diastolic peaks of coronary flow velocity in left anterior descending artery (LAD) were measured. The values of diastolic velocity before and at maximal exercise, coronary flow velocity reserve (CFVR) and difference between peak and rest velocities were calculated off-line. The control group consisted of 145 healthy persons.

Results. The rest blood flow velocity in LAD was 33.0 ± 8.4 cm/s, the peak velocity in LAD was 80.3 ± 16.5 cm/s, difference of velocities was 48.2 ± 13.9 cm/s, CFVR was 2.55 ± 0.56 . Women and men were comparable in velocity parameters during exercise test. There was no significant correlation between mass/index of left ventricle mass and velocity data in LAD. Hypertensive patients were comparable in investigated coronary artery flow parameters with healthy group.

Conclusions. During supine bicycle tests, the patients with arterial hypertension have a similar coronary artery flow velocity profile with healthy persons.

Keywords: coronary flow reserve, coronary velocity, exercise echocardiography, transthoracic coronary artery echo.

References

1. Boshchenko A.A., Vrublevskij A.V. Koronarnyj rezerv v diagnostike gemodinamicheski znachimyh stenozov magistral'nyh koronarnyh arterij: transtorakal'noe ul'trazvukovoe issledovanie// *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2010. № 4. С.104-106. [In Russian].
2. Zagatina AV, Zhuravskaya NT, Krylova LG. Neinvazivnaya ocenka krovotoka v levoj koronarnoj arterii vo vremya fizicheskoy nagruzki. Trekhletnij prognoz// *Medicinskaya vizualizaciya*. 2015, №2, С.45-53. [In Russian].
3. Antony I, Nitenberg A, Foulst JM, Aptekar E. Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy// *Journal of American College of Cardiology*. 1993. V.22. №2. P. 514-520.
4. Galderisi M, de Simone G, Cicala S, et al. Coronary flow reserve in hypertensive patients with appropriate or inappropriate left ventricular mass// *Journal of Hypertension*. 2003. V. 21. № 11. P.2183-2188.
5. Holmberg S, Serzysko W, Varnauskas E. Coronary circulation during heavy exercise in control subjects and patients with coronary heart disease. *Acta Medica Scandinavica*// 1971. V. 190. № 6. P.465-480.
6. Houghton JL, Prisant LM, Carr AA, et al. Relationship of left ventricular mass to impairment of coronary vasodilator reserve in hypertensive heart disease// *American Heart Journal*. 1991. V.121. P. 1107-1112.
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Journal of American Society of Echocardiography*. 2015. V. 28, №1. P.1-39.
8. Li WH, Xu WX, Li ZP, et al. Impact of uncontrolled blood pressure on diagnostic accuracy of coronary flow reserve for detecting significant coronary stenosis in hypertensive patients// *Chinese Medical Journal*. 2013. V. 126. №5. P.839-844.
9. Messer JV, Levine HJ, Wagman RJ, Gorlin R. Effect of exercise on cardiac performance in human subjects with coronary artery disease// *Circulation*. 1963. V.28. P.404-414.
10. Nemes A., Forster T., Geleijnse M.L., et al. Prognostic role of aortic atherosclerosis and coronary flow reserve in patients with suspected coronary artery disease// *International Journal of Cardiology*. 2008. V. 131. №1. P. 45-50.
11. Rigo F., Sicari R., Gherardi S., et al. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo// *European Heart Journal*. 2008. V.29. №1. P. 79-88.
12. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC)// *European Journal of Echocardiography*. 2008. V.9. № 4. P.415-437.
13. Vegsundvåg J, Holte E, Wiseth R, et al. Transthoracic echocardiography for imaging of the different coronary artery segments: a feasibility study// *Cardiovascular Ultrasound*. 2009. V.7. P.58-68.
14. Zagatina A., Zhuravskaya N. Transthoracic detection of coronary flow in left and right coronary descending arteries during supine bicycle stress echocardiography// *Coronary Artery Disease*. 2012. V. 23. P. 337-347.