

УДК 616.127-073.7

ОЦЕНКА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ПОВРЕЖДЕННОГО МИОКАРДА У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: СРАВНЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ И ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ

В. Ю. УСОВ¹, В. А. АРХАНГЕЛЬСКИЙ², Е. В. ФЕДОРЕНКО²

¹ *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск, Россия*

² *Закрытое акционерное общество «Научно-производственная фирма «АЗ», Москва, Россия*

Представлен обзор современных методов эмиссионной (однофотонной эмиссионной компьютерной томографии – ОФЭКТ и позитронной эмиссионной томографии – ПЭТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в отношении возможностей оценки тяжести повреждения миокарда и прогнозирования эффективности реваскуляризирующих вмешательств при коронарном атеросклерозе. Обсуждается термин «жизнеспособность миокарда». Показано, что сохранность гематомиокардиального барьера определяет функциональную сохранность миокарда, а ее оценка с помощью контрастированной МРТ миокарда – наиболее точный и в то же время доступный метод диагностики и прогноза как у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, так и при стенокардии без перенесенного инфаркта миокарда. Предположено, что комбинация МР-коронарографии и контрастированной МРТ миокарда позволит за одно исследование полностью получать весь комплекс данных, необходимых для планирования эндоваскулярного и хирургического лечения. Методы ОФЭКТ и ПЭТ сохраняют значение для патофизиологических исследований коронарной ишемии в клинике и эксперименте, качественной оценки кинетики лекарственных препаратов.

Ключевые слова: жизнеспособность миокарда, ишемия, МРТ с контрастным усилением, ОЭКТ, ПЭТ.

DETECTION OF MYOCARDIAL VIABILITY IN ISCHAEMIC DAMAGE IN CARDIAC SURGERY: COMPARISON OF POSSIBILITIES OF MAGNETIC RESONANCE AND EMISSION TOMOGRAPHY

W. YU. USOV¹, V. A. ARKHANGELSKY², E. V. FEDORENKO²

¹ *Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Cardiology» of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia*

² *Research and production company «AZ», Moscow, Russia.*

The article comprises a review of modern methods of magnetic resonance imaging (MRI) and emission tomography (single-photon emission and positron emission computed tomography – SPECT and PET) as tools for diagnosis and prognosis of myocardial ischemic damage, in particular in coronary revascularization. The definition of term «myocardial viability» is discussed. It has been shown that the integrity of blood-tissue barrier between myocardium and microcirculatory vessels is the most sensitive marker of tissue viability and of functional integrity of myocardium. It's evaluation by means of contrast-enhanced MRI of myocardium is the most available and most precise technique of diagnosis and prognosis both in patients with post-infarction myocardial scarring and in patients with coronary disease without myocardial infarction. It is proposed that in the nearest future the combination of MR-coronarography and contrast-enhanced MRI of myocardium will deliver a possibility to obtain the full set of data necessary for planning of endovascular and surgical treatment of various forms of coronary heart disease. PET and SPECT techniques currently are of some essential interest for pathophysiologic studies of coronary ischemia in clinical and experimental studies as well as for qualitative visual studies of pharmacokinetics.

Key words: myocardial viability, ischemia, contrast-enhanced MRI, SPECT, PET.

Введение

Оптимальная тактика лечения всегда зависит в первую очередь от точной визуальной оценки анатомической распространенности и степени тяжести происшедших патологических изменений и связанного с ними выбора тактического пути к восстановлению или замещению пораженной функции. В особенности это важно в случае ишемического повреждения сердца, когда возможность восстановления насосной функции

миокарда после реваскуляризирующих процедур (стентирования или аортокоронарного шунтирования – АКШ) прямо зависит от наличия в зоне кровоснабжения стенозированной коронарной артерии участков миокарда, которые способны заметно улучшить сократимость и функциональный резерв после восстановления полноценного кровоснабжения. После создания В. И. Колесовым в 1964 году первых надежных методик прямой реваскуляризации миокарда [1] и их широкого рас-

пространения в мире в 1970–1980-е годы [2] было показано [3], что эффективная реваскуляризация сопровождается у значительного числа пациентов не только регрессом ангинозного болевого синдрома, но и улучшением сократительной функции и функционального резерва ранее ишемизированных участков сердечной мышцы [4–6]. В других случаях даже после хирургически успешной операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) отмечается прогрессирование левожелудочковой недостаточности [7, 8]. Это привело к появлению концепции «жизнеспособного миокарда», согласно которой ишемическое повреждение приводит лишь к частичному замещению функциональной ткани органа рубцом и за счет этого сохраняется возможность при восстановлении кровоснабжения вернуть полностью или частично сократимость и ее функциональный резерв в регионе перенесенной ишемии [9–11]. Важно оценить как можно точнее топически и насколько возможно раньше обратное развитие и функциональное восстановление повреждения миокарда, что как раз и составляет практический клинический смысл биологического понятия жизнеспособности. Наряду с некрозом в качестве возможного исхода коронарной ишемии рассматриваются состояния так называемого оглушенного (в англоязычной литературе – stunned) и гибернированного (hibernated) миокарда [11], когда повреждение охватывает не весь миокард ишемизированной области, и в итоге оказывается возможным после восстановления кровоснабжения восстановить и сократительную функцию в области повреждения хотя бы частично [12].

Морфологически доказано, что в процессе ишемического повреждения того или иного участка миокарда левого желудочка оно происходит анатомически послойно, от внутренних слоев к наружным, сообразно пространственному распределению механического напряжения в толще сердечной мышцы [13]. В субэндокардиальных участках, где механическое напряжение миокарда даже в норме в систолу приводит почти к полной остановке капиллярного кровотока [14], коронарная окклюзия вызывает достаточно быстрое развитие морфологического повреждения, тогда как в средних и субэпикардиальных участках за счет коллатералей и более щадящих механических условий в систолу частичная компенсация возможна в течение десятков минут, создавая временное окно для прогностически успешных тромболитика и стентирования [15, 16]. Таким образом, понятие жизнеспособного миокарда оказывается в клиническом смысле не гистологическим,

а функциональным, атрибутом не одиночного кардиомиоцита или саркомера, а анатомического сегмента миокарда.

Поэтому оптимальный для клинической практики метод оценки жизнеспособности миокарда должен, с одной стороны, как можно чувствительнее дифференцировать между собой поврежденную и ультраструктурно сохранную ткани миокарда, а с другой – обладать высоким пространственным разрешением, достаточным для анатомического анализа состояния ткани сердца в пределах сегмента стенки желудочка. На сегодня в оценке жизнеспособности миокарда активно используются методы магнитно-резонансной (МРТ) и эмиссионной томографии (одnofотонной эмиссионной компьютерной томографии – ОФЭКТ и позитронной эмиссионной томографии – ПЭТ).

Исследования жизнеспособности миокарда средствами эмиссионной томографии

Радионуклидные методы визуализации являются исторически наиболее давними в исследованиях состояния сердечной мышцы, они широко применялись еще в середине 1970-х годов, когда МРТ отсутствовала в клинической практике как таковая, а в конце 1980-х достигли уже высокого, мало отличающегося от сегодняшнего уровня развития и считались «золотым стандартом» в исследовании жизнеспособности миокарда [17]. Совершенствование технических средств позволило улучшить пространственное разрешение томографических гамма-камер и позитронных эмиссионных томографов, которое сегодня для исследований крупных органов человеческого тела составляет около 5 мм [18]. Это хуже показателей пространственного разрешения для других томографических методов, в частности спиральной рентгеновской компьютерной томографии (СРКТ), МРТ и ультразвуковых технологий, где оно уже давно и повсюду составляет субмиллиметровые и миллиметровые величины.

Спектр практически используемых радиофармпрепаратов для исследований жизнеспособности миокарда в клинической практике [19] включает в себя такие препараты, как:

- ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) – маркер метаболизма глюкозы для ПЭТ [20],
- препараты для ПЭТ исследований миокардиального кровотока – короткоживущий генераторный нуклид ^{82}Rb , радиофармпрепараты на основе аммиака NH_3 [21].
- препараты для ОЭКТ – маркеры миокардиального кровотока – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрил (МИБИ –

метоксиизобутилизонитрил, в зарубежной практике – SestaMIBI по имени торговой марки препарата компании DuPont) и ^{99m}Tc -Тетрафосмин,

– йодированные жирные кислоты для оценки их обмена в миокарде,

– маркеры мембранной Na-K АТФ-азы кардиомиоцитов – $^{199}\text{TlCl}$ и $^{201}\text{TlCl}$ [22].

ОФЭКТ с маркерами кровотока миокарда – ^{99m}Tc -Технетрилом и ^{99m}Tc -Тетрафосмином. Патологический принцип использования маркеров кровотока для оценки жизнеспособности миокарда основан на том, что при создании во время физической или фармакологической нагрузки наибольшего соотношения между коронарным перфузионным давлением и механическим напряжением миокарда жизнеспособные отделы сердечной мышцы заметно увеличивают тканевой кровоток по сравнению с исходным состоянием покоя [23], тогда как кровоток в области необратимого повреждения – рубцовых изменений – остается на неизменно малом уровне, определяемом низкими метаболическими потребностями рубцовой ткани [24]. При сочетании с определением клиренса крови для ^{99m}Tc -Технетрила путем прямого отбора проб в течение 10–15 мин ОФЭКТ и в покое и при нагрузке позволяет рассчитать миокардиальный кровоток количественно и ориентироваться в оценке жизнеспособности на его абсолютные величины в физиологических единицах как мл/мин/100 г ткани [25]. Для жизнеспособного миокарда в условиях такой разгрузки типично достоверное улучшение кровоснабжения, тогда как в области необратимо поврежденного миокарда кровоток остается низким [23, 25].

ОФЭКТ с маркером мембранной Na-K-АТФ-азы кардиомиоцитов – Таллием. Таллий является ближайшим метаболическим аналогом содержащегося в больших количествах во всех клетках организма калия и активно поглощается жизнеспособными кардиомиоцитами за счет активности Na-K-АТФ-азы [26]. Поэтому при введении ^{201}Tl или ^{199}Tl происходит его активное накопление в жизнеспособных кардиомиоцитах пропорционально доставке с кровотоком. Соответственно на пике функциональной физической нагрузки, когда возникает достоверное различие удельного тканевого кровотока между бассейнами нормальных и стенозированных коронарных артерий, различается и поглощенная в ткани радиоактивность ^{201}Tl (или ^{199}Tl). За счет этого возникает так называемый «дефект поглощения» рфп, или «дефект перфузии» [21, 27]. Впоследствии в покое происходит выравнивание тканевых концентраций ^{201}Tl , так называемое «перераспределение» с замыванием

обратимого «дефекта перфузии» за счет продолжающегося накопления ^{201}Tl в стеноз-зависимых участках и вымывания в кровь из нормальных кардиомиоцитов. В случае необратимого замещения сократительного миокарда рубцом в исходе ишемического инфаркта ^{201}Tl (или ^{199}Tl) не перераспределяется в зону необратимого повреждения и выявляемый таким образом «стойкий дефект перфузии» оказывается маркером зоны необратимого повреждения миокарда. Относительно выше чувствительность исследования, когда Tl вводится дважды – на пике функциональной пробы и затем спустя сутки в покое [28, 29]. Повышению накопления таллия в жизнеспособном миокарде способствует введение небольших количеств бикарбоната натрия [30]. ^{201}Tl производится и используется в кардиологии уже с середины 1970-х годов [31] и является одним из наиболее распространенных в мире диагностических нуклидов. С конца 1980-х годов осуществляются попытки заменить ^{201}Tl для диагностики жизнеспособности миокарда его аналогом – ^{199}Tl , технология производства которого относительно проще, и лучевая нагрузка на пациента меньше в несколько раз, но качество изображения хуже по сравнению с ^{201}Tl [32].

ОФЭКТ и ПЭТ с радиоактивными жирными кислотами. Жирные кислоты (ЖК) представляют собой основной субстрат обеспечения энергетических потребностей механики миокарда [33]. Поэтому у пациентов с неповрежденным нормально перфузируемым миокардом после введения йодмеченых линейных жирных кислот отмечается их интенсивная аккумуляция в миокарде со столь же быстрым последующим полным распадом и вымыванием [34]. При использовании модифицированных линейных производных жирных кислот, меченых ^{123}I (йодфенилпентадекановой кислоты, ^{123}I – ЙФПДК – в английской литературе iodophenyl pentadecanoic acid, ^{123}I – ПРА), или разветвленных производных жирных кислот (^{123}I -бета – метилированной – р-йодфенилпентадекановой кислоты, ^{123}I -БМФПК – в английской транскрипции ^{123}I -ВМПП) [34, 35] происходит быстрое поглощение рфп, но столь же быстрого вымывания не происходит из-за неполной метаболизации этих соединений при β -окислении. Фрагменты молекулы ^{123}I -БМФПК задерживаются на несколько десятков минут и позволяют визуализировать уровень поглощения ЖК миокардом [36, 37]. Относительно чаще для исследований метаболизма ЖК миокардом используется ОФЭКТ с ^{123}I -БМФПК [38], многие ПЭТ-центры располагают также возможностью исследований с ^{11}C -пальмитиновой или ^{11}C -уксусной кислотой [39].

При развитии ишемического повреждения поглощение и метаболизация жирных кислот миокардом снижаются в первую очередь и в наибольшей степени, поскольку этот процесс наиболее зависим от доставки кислорода [40]. Снижение поглощения таллия происходит в меньшей степени [41]. Поэтому важнейшим признаком наличия ишемизированного, но жизнеспособного миокарда является сочетание в таком регионе сниженного поглощения ЖК, и относительно сохранного поглощения таллия при сочетанной двухизотопной ОФЭКТ с последовательным применением изотопов таллия и жирных кислот [40, 42, 43].

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. В основе использования ^{18}F -ФДГ для оценки жизнеспособности миокарда лежит особенность его метаболизма: как аэробное, так и анаэробное потребление глюкозы в сохраненных клетках миокарда существенно выше, чем в соединительной ткани, замещающей при инфарктировании необратимо поврежденные кардиомиоциты [44]. Поэтому абсолютный уровень потребления глюкозы в миокарде является зримым отражением его жизнеспособности [45]. Неоднократно доказано, что при сохранении в стеноз-зависимом участке миокарда высокого уровня потребления глюкозы велики шансы на восстановление его сократимости после эффективного АКШ или стентирования [46]. Возможна практически одновременная с исследованием метаболизма глюкозы оценка миокардиального кровотока – при использовании генераторов ^{82}Rb , в физиологическом смысле полного аналога таллия и калия [47] или с помощью $^{13}\text{NH}_3$, или H_2^{15}O [48].

Однако рубцовая ткань также представляет собой достаточно активного потребителя глюкозы [45]. Кроме того, оценка абсолютных величин потребления глюкозы при ПЭТ в рутинной практике проводится редко [47], так как требует динамического исследования клиренса препарата из крови путем многократного отбора проб [48], что в условиях кардиологических стационаров трудноосуществимо. Из-за дороговизны ускорительного, радиохимического и регистрирующего оборудования для ПЭТ и их эксплуатации ПЭТ миокарда пока остается лишь перспективным для практической клиники методом, кроме стран, где целенаправленно поддерживается страховыми медицинскими системами [49, 50]. Другим подходом к выявлению жизнеспособности миокарда средствами ОФЭКТ могло бы быть исследование эндотелиальной проницаемости капилляров в области ишемии. Однако исследований состояния сердечной мышцы с маркером эндотелиальной

проницаемости, например $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА, в общеизвестной степени не проводилось.

Говоря о возможностях радионуклидных методов оценки состояния миокарда, следует отметить, что они, с одной стороны, безусловно являются источником ценнейшей патофизиологической информации, но с другой – до сих пор не позволяют уверенно дифференцировать пациентов с неблагоприятным прогнозом. В первую очередь это вызвано тем, что так и не удалось создать эмиссионный томограф (для ОФЭКТ или ПЭТ) с пространственным разрешением, хотя бы сравнимым с тем, что рутинно достигается при ультразвуковых, рентгеновских и магнитно-резонансных томографических исследованиях. Поэтому ОФЭКТ и ПЭТ до сих пор позволяют исследовать миокард у пациентов посегментно, но не послойно [11]. Во-вторых, используемые сегодня рфп являются маркерами перфузии, обмена глюкозы и жирных кислот, поглощения ионов, т. е. неспецифических процессов, типичных как для рубцовой, так и сократительной миокардиальной ткани. Визуализация рецепторов миокарда при его ишемическом повреждении [51] пока используется в перспективных исследованиях.

Исследования жизнеспособности миокарда методами магнитно-резонансной томографии

Методологической особенностью современной МРТ является сочетание полной безвредности метода, возможностей исследования быстротекущих физиологических процессов с секундным и субсекундным временным разрешением и высокого пространственного разрешения получаемых изображений – миллиметрового и субмиллиметрового. Это выгодно отличает МРТ как от СРКТ, жестко ограниченной лучевыми нагрузками на пациента, так и от радионуклидных методов, особенностью которых в дополнение к лучевой нагрузке является недостаточно высокое пространственное разрешение изображений. Преимущества позволяют использовать в МРТ как динамические протоколы, за счет синхронизации с ЭКГ прямо визуализирующие процессы сокращения и расслабления миокарда, так и протоколы детальной пространственной визуализации анатомических особенностей миокарда вплоть до дифференцировки по различным его слоям и анатомическим составляющим [52].

Основываясь на этих особенностях, методы исследования жизнеспособности миокарда средствами МРТ могут быть классифицированы на функциональные, являющиеся, как правило, результатом прямого переноса на почву МРТ уже до-

стигнутых результатов ультразвуковых исследований, и морфологические, прямо визуализирующие поврежденный функционально невосстановимый миокард. Последние подразделяются на неконтрастированные, использующие для визуализации необратимого повреждения анатомические показатели геометрии и толщины стенки левого желудочка, и контрастированные на основе применения контрастных препаратов-парамагнетиков.

Функциональные методы МРТ оценки состояния сократимости миокарда основаны на сочетании быстрых кинометодов визуализации всего сердечного цикла и фармакологических проб, выявляющих резервы сократимости даже и в частично поврежденном миокарде. Основанные на них способы оценки жизнеспособности миокарда в целом повторяют на иной технологической основе уже хорошо изученные и разработанные ультразвуковые методы.

Поскольку ЭКГ-синхронизированная МРТ позволяет выполнить количественную оценку параметров сократимости, в том числе при использовании функциональных фармакологических нагрузочных проб, то естественно, что апробированные при эхокардиографии функциональные тесты были применены и в МРТ. В частности, в качестве критерия жизнеспособности миокарда использовался факт восстановления сегментарной сократимости при введении добутамина [53]. Так же как и в ультразвуковой диагностике, при функциональной МРТ используется два режима введения добутамина. Для оценки скрытого резерва сократимости и жизнеспособности миокарда применяется дозировка в 10 мкг/(кг массы)/мин. Кроме того, для диагностики ИБС и выявления зон коронарной ишемии используется дозировка в 40 мкг/кг массы/мин. В предсказании послеоперационного восстановления сократимости чувствительность и специфичность ЭКГ-синхронизированной функциональной МРТ составила до 80–86 % [54], что сравнимо с ЭхоКГ. В то же время преимуществом МРТ является то, что методика в меньшей степени зависит от человеческого фактора. При использовании компьютерного сегментарного мечения миокарда – «tagging» – чувствительность и специфичность в выявлении жизнеспособности миокарда при фармакологических нагрузочных пробах с добутамином дополнительно достоверно повышаются [55].

Анатомическая МР-томографическая оценка состояния жизнеспособности миокарда ЛЖ. Единичные клинические случаи использования МРТ для оценки жизнеспособности миокарда были представлены в литературе еще в 1986 г. [56]. В частности, было сделано предположение,

что при необратимом ишемическом повреждении миокарда МРТ в покое в собственно области повреждения наблюдается достоверное снижение конечнодиастолической толщины миокарда и одновременно интенсивности T1-взвешенного изображения. Тогда же было предположено, что сохранная толщина миокарда при оценке по показателю конечнодиастолической толщины означает и сохранную жизнеспособность миокарда в этом месте.

В ряде исследований были проведены сравнения МРТ миокарда в покое с результатами ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и ОЭКТ с повторными инъекциями таллия-201 у пациентов с хронической коронарной болезнью и выраженной дисфункцией ЛЖ [57]. Оказалось, что, как правило, в пораженных областях в сегментах ЛЖ, классифицированных как жизнеспособные по данным ПЭТ и ОЭКТ, МРТ визуализировала сохранность толщины миокарда, в частности величины конечнодиастолической толщины миокарда, больше 5,5–6,0 мм. Впоследствии F. M. Vaeg с соавторами [58] при прямом сравнении данных МРТ в покое и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ установили, что при конечнодиастолической толщине миокарда левого желудочка $\leq 5,5$ мм признаки жизнеспособности на томосрезах миокарда при радионуклидном исследовании отсутствовали. В отношении прогноза восстановления жизнеспособности и сократимости миокарда после выполнения АКШ у этих больных критерий (конечнодиастолическая толщина $\leq 5,5$ мм) обладал высокой чувствительностью (до 92–95 %), но низкой специфичностью (лишь около 56–60 %). На практике это означает, что при выраженном снижении конечнодиастолической толщины миокарда вероятность восстановления сократимости после АКШ мала, но сохранность конечнодиастолической толщины в гипокинетичном сегменте не гарантирует, что его сократимость достоверно восстановится после реваскуляризации [59].

МРТ миокарда с парамагнетиками – внеклеточными контрастами. Наиболее широко используемые контрасты – парамагнетики для МРТ представляют собой маркеры проницаемости биологических гистогематических барьеров в силу своей гидрофильности и средней – от 400 до 1000 дальтон – молекулярной массы. Поскольку повреждение эндотелиального барьера и резкий рост его проницаемости для макромолекул являются одним из наиболее ярких проявлений ишемии, с внедрением парамагнетиков для контрастированной МРТ [60] они были использованы для визуализации ишемического повреждения при инфаркте миокарда с помощью позитивной визу-

ализации с комплексами Gd [61] или негативной с помощью $MnCl_2$ [61, 62].

В конце 1980-х – начале 1990-х годов накопление различных парамагнетиков в миокарде при его ишемическом повреждении было достоверно доказано первоначально с использованием протоколов T1-взвешенного спин-эхо [63], а затем с помощью оригинальной модификации режима инверсия – восстановление, с подбором времени инверсии таким образом, чтобы неповрежденный миокард был бы практически нулевой интенсивности, а поврежденный, накапливающий парамагнетик – максимально ярким [64]. Первое межцентровое исследование возможностей контрастированной МРТ в диагностике жизнеспособности миокарда было организовано и выполнено в Италии в начале 1990-х годов Fedele, Scorinago и др. [65].

Исследования картины визуализации ишемического повреждения миокарда с помощью контрастированной МРТ с парамагнетиками – полиацетатными комплексами Gd^{3+} показали, что трансмуральное инфарктное повреждение визуализируется как накопление парамагнетика на всю толщину стенки левого желудочка [66; 67], тогда как при нетрансмуральном повреждении, в частности при инфаркте миокарда без подъема сегмента ST, повреждение носит тонкослойный субэндокардиальный характер [68]. Такая «послойность» повреждения и расположение повреждения в бассейне стенозированной коронарной артерии весьма типична именно для ишемических патологических поражений миокарда [69; 70], тогда как очаговые интрамуральные «островковые» включения контраста – для некоронарогенных повреждений – миокардита и кардиомиопатий [70, 71]. В таком случае тяжесть повреждения в том или ином сегменте левого желудочка характеризуется при МРТ отношением толщины слоя поврежденного миокарда к толщине миокарда в целом, так называемым индексом трансмуральности [72].

С помощью этих визуальных методик было достоверно подтверждено, что у пациентов с ишемической болезнью сердца и перенесенным острым инфарктом миокарда восстановление локальной сократительной функции и ее функционального резерва при нагрузке после выполнения удачной АКШ происходит в том случае, если в месте повреждения ишемизированный миокард составляет в толщину не более 40–45 % от толщины миокарда в целом, а если индекс трансмуральности больше 55–60 %, восстановление сократимости даже в условиях идеально выполненного АКШ весьма маловероятно [72–74]. Для послеоперационного прогноза летальности имеет значение так-

же масса сохранного неповрежденного миокарда левого желудочка: если она превышает 115 г, прогноз выживаемости достоверно лучше, тогда как при меньшей величине, толщине жизнеспособного миокарда в 7 мм и менее и при КДОлж более 170 мл вероятность смерти в течение первого года после операции значительно возрастает [75]. При технически удачном АКШ оказывается, что при дооперационной величине индекса трансмуральности в том или ином сегменте ЛЖ менее 0,42–0,45 после операции происходит его достоверное снижение, тогда как при больших дооперационных значениях ИТ они после АКШ достоверно не снижаются [73].

Таким образом, жизнеспособность миокарда при ишемической болезни сердца оказывается патофизиологическим понятием не клеточного и не сарколеммального уровня, а характеризует состояние миокарда в пределах участка в несколько сантиметров, определяется механическим соотношением толщин необратимо поврежденного субэндокардиального рубца и миокарда в целом [72, 76].

Важным расширением возможностей МРТ в диагностике патологии миокарда стали в последнее время методы МР-коронарографии, хотя резкие сомнения в ее целесообразности как таковой высказываются до сих пор [77]. МР-коронарография по своим возможностям, в частности чувствительности, специфичности, физическому разрешению и контрастности, пока еще уступает коронарографии с помощью спиральной рентгеновской компьютерной томографии [78–80]. Однако возможность проведения МР-коронарографии, в частности в режиме ssfp (steady-state free precession), в течение дополнительных 10–15 мин после обычной МР-томографии сердца с чувствительностью и специфичностью в отношении коронарных стенозов более 80 % [81] на практике компенсирует эти различия.

Представляет несомненный практический интерес расширение спектра контрастов для МРТ сердца, использование для контрастирования миокардиальной ишемии и повреждения таких препаратов, как соединения Mn с порфиринами и порфирино-подобными комплексообразователями, которые специфически аккумулируются именно в области ишемически поврежденных тканей [82–84] и наряду с этим в ткани злокачественных опухолей [85].

Методы МРТ-визуализации процессов развития атеросклероза, клеточных и рецепторных механизмов сосудистой патологии также продемонстрировали в последние годы значительные успехи [86, 87], в частности в визуализации состояния

атеросклеротических бляшек в бедренных [88] и коронарных [89] артериях. Возможно, что и они окажутся полезными для решения задач диагностики жизнеспособности миокарда.

Таким образом, современная МР-томография сердца с парамагнитным контрастированием вплотную подошла к положению универсального единственного метода, когда в пределах одного МРТ-исследования возможно осуществить полную характеристику объема и анатомического расположения поврежденной ткани миокарда, степени биомеханических нарушений сердечной мышцы и состояния коронарного артериального русла. Это сочетание приобретет особую значимость, если окажется возможным выполнять такой комплекс исследований быстро и с максимально возможной степенью автоматизации и программно-вычислительной поддержки. С другой стороны, остается неясным, окажутся ли реально востребованы в клинической практике парамагнитные контрастные препараты – маркеры специфических ишемических повреждений и процессов развития артериального атеросклероза или же неспецифических контрастов, визуализирующих нарушения эндотелиальной проницаемости, окажется достаточно для клинических нужд, конечно же, в сочетании со стремительно улучшающимися аппаратными возможностями метода МРТ. Однако уже сегодня методы кардиологических МР-томографических исследований могут быть эффективно реализованы на всех современных МР-томографах, от низкопольных до высокопольных. Необходимо максимально широкое внедрение методов контрастированной МР-томографии сердца в рутинную кардиологическую практику вплоть до кардиологических диспансеров и районных больниц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колесов В. И. Хирургическое лечение коронарной болезни сердца. Л.: Медицина, 1966. 312 с.
2. Acute coronary insufficiency (impending myocardial infarction and myocardial infarction): surgical treatment by the saphenous vein graft technique / R. G. Favaloro [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 1971. Vol. 5. P. 598–607.
3. Augmentation of left ventricular contraction pattern in coronary artery disease by an inotropic catecholamine: the epinephrine ventriculogram / H. R. Horn [et al.] // *Circulation.* 1974. Vol. 49. P. 1063–1071.
4. Nitroglycerin to unmask reversible asynergy: correlation with post coronary bypass ventriculography / R. H. Helfant [et al.] // *Circulation.* 1974. Vol. 50. P. 108–113.
5. Detection of residual myocardial function in coronary artery disease using post-extra systolic potentiation / S. H. Dyke [et al.] // *Circulation.* 1974. Vol. 50. P. 694–699.
6. Postextrasystolic potentiation as a predictor of potential myocardial viability: preoperative analyses compared with studies after coronary bypass surgery / K. A. Popio [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 1977. Vol. 39. P. 944–953.
7. In-hospital and long-term prognosis after myocardial infarction in patients with prior coronary artery bypass surgery; 19-year experience / P. M. Mitrovic [et al.] // *Scientific World J.* 2009. Vol. 9. P. 1023–1030.
8. MIDAS 18 study group. incidence and trends of heart failure admissions after coronary artery bypass grafting surgery / A. E. Moreyra [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* 2013. Vol. 1. P. 46–53.
9. Opie L. H. The glucose hypothesis: relation to acute myocardial ischemia // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1970. Vol. 1. P. 1071–1075.
10. Opie L. H., Camici P. G. Myocardial blood flow, deoxyglucose uptake and myocyte viability in ischemia // *J. Nucl. Med.* 1992. Vol. 33, № 7. P. 1353–1356.
11. Camici P. G., Prasad S. K., Rimoldi O. E. Stunning, Hibernation, and Assessment of Myocardial Viability // *Circulation.* 2008. Vol. 117. P. 103–114.
12. Клеточная кардиомиопластика в хирургическом лечении больных ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом: результаты трехлетнего наблюдения / И. Л. Буховец [и др.] // *Сибирский медицинский журнал.* 2011. Т. 26, № 4–1. С. 51–58.
13. Transmural heterogeneity of myocardial contraction and ischemia. Diagnosis and clinical implications / P. Colonna [et al.] // *Ital. Heart J.* 2000. Vol. 1, № 3. P. 174–183.
14. Spotnitz H. M. Macro design, structure, and mechanics of the left ventricle // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000. Vol. 119. P. 1053–1077.
15. Разработка и внедрение новых методов лечения острого коронарного синдрома / В. А. Марков [и др.] // *Сибирский медицинский журнал.* 2007. Т. 22, № 3. С. 10–15.
16. Барбараш О. Л. Европейская программа «Stent for life»: предпосылки, история создания, основные цели и задачи // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2013. Т. 2, № 1. С. 10–18.
17. Cerqueira M. D., Jacobson A. F. Assessment of Myocardial Viability with SPECT and PET Imaging // *Am. J. Roentgenol.* 1989. Vol. 153. P. 477–483.
18. Bailey D. L., Willows K. P. An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications // *J. Nucl. Med.* 2013. Vol. 54, № 1. P. 83–89.
19. Knuuti J., Tuunanen H. Metabolic imaging in myocardial ischaemia and heart failure // *Quart. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010. Vol. 54, № 2. P. 168–176.
20. Momose M. How should myocardial viability be assessed by 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography? // *Circ. J.* 2013. Vol. 77, № 1. P. 51–52.
21. Prompt gamma-compensation in Rb-82 myocardial perfusion 3D PET/CT / F. P. Esteves [et al.] // *J. Nucl. Cardiol.* 2010. Vol. 17, № 2. P. 247–253.
22. Лишманов Ю. Б., Чернов В. И. Руководство по радионуклидной диагностике. Томск, 2010. 510 с.
23. Прогнозирование гемодинамической эффективности хирургической коррекции хронической коронарной недостаточности на основании данных нагрузочного тестирования с нитроглицерином / И. Н. Ворожцова [и др.] // *Кардиология.* 2003. Т. 43, № 6. С. 23–27.
24. Chiariello M., Perrone-Filardi P., Ambrosio G. Hibernating and stunned myocardium // *Cardioscience.* 1993. Vol. 4, № 2. P. 63–68.

25. Усов В. Ю., Гарганеева А. А., Федоров А. Ю. Количественная оценка кровотока миокарда в абсолютных единицах методом ОЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом. Методика и клиническая апробация при ИБС // Мед. радиология и радиц. безопасность. 1996. Т. 44, № 4. С. 30–37.
26. Krivokapich, Watanabe C. R., Shine K. I. Effects of anoxia and ischemia on thallium exchange in rabbit myocardium // *Am. J. Physiol.* 1985. Vol. 249, № 3. Pt. 2. P. H620–H628.
27. Bassingthwaight J. B., Winkler B., King R. B. Potassium and thallium uptake in dog myocardium // *J. Nucl. Med.* 1997. Vol. 38, № 2. P. 264–274.
28. Relation between thallium uptake and contractile response to dobutamine. Implications regarding myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction / J. A. Panza [et al.] // *Circulation.* 1995. Vol. 91, № 4. P. 990–998.
29. Beller G. A., Heede R. C. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2011. Vol. 4, № 4. P. 416–424.
30. Sodium bicarbonate-augmented stress thallium myocardial scintigraphy / B. Sarin [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004. Vol. 31, № 4. P. 475–481.
31. Hanna R. W., Leigh J. R., Burch W. M. Production and separation of thallium-201 suitable for clinical myocardial imaging // *Australas. Radiol.* 1977. Vol. 21, № 4. P. 387–393.
32. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с хлоридом ^{199}Tl в эксперименте / Ю. Б. Лишманов [и др.] // *Мед. радиология.* 1988. Т. 33, № 3. С. 13–16.
33. Imaging myocardial metabolic remodeling / R. J. Gropler [et al.] // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51, Suppl. 1. P. 88S–101S.
34. Quantitation of myocardial fatty acid metabolism using PET / S. R. Bergmann [et al.] // *J. Nucl. Med.* 1996. Vol. 37. P. 1723–1730.
35. Effect of 3-methyl branching on the myocardial retention of radioiodinated 19-iodo-18 nonadecanoic acid analogues / M. M. Goodman [et al.] // *Int. J. Rad. Appl. Instrum. B.* 1989. Vol. 16, № 8. P. 813–819.
36. Tamaki N., Fujibayashi Y., Magata Y. Radionuclide assessment of myocardial fatty acid metabolism by PET and SPECT // *J. Nucl. Cardiol.* 1995. Vol. 2, № 3. P. 256–266.
37. Ingwall J. S. Energy metabolism in heart failure and remodeling // *Cardiovasc. Res.* 2009. Vol. 81. P. 412–419.
38. The significance of ^{123}I -BMIPP delayed scintigraphic imaging in cardiac patients / Y. J. Akashi [et al.] // *Int. J. Cardiol.* 2007. Vol. 117, № 2. P. 145–151.
39. Kisriewa-Ware Z., Coggan A. R., Sharp T. L. Assessment of myocardial triglyceride oxidation with PET and ^{11}C -palmitate // *J. Nucl. Cardiol.* 2009. Vol. 16, № 3. P. 411–421.
40. Ability of ^{201}Tl and ^{123}I -BMIPP mismatch to diagnose myocardial ischemia in patients with suspected coronary artery disease / A. Nakamura [et al.] // *Ann. Nucl. Med.* 2009. Vol. 23, № 9. P. 793–798.
41. Prediction of functional improvement of ischemic myocardium with ^{123}I -BMIPP SPECT and ^{99m}Tc -tetrofosmin SPECT imaging: a study of patients with large acute myocardial infarction and receiving revascularization therapy / H. Seki [et al.] // *Circ. J.* 2005. Vol. 69, № 3. P. 311–319.
42. Yasugi N., Koyanagi S., Ohzono K. Comparative study of dobutamine stress echocardiography and dual single-photon emission computed tomography (thallium-201 and ^{123}I -BMIPP) for assessing myocardial viability after acute myocardial infarction // *Circ. J.* 2002. Vol. 66, № 12. P. 1132–1138.
43. Evaluation of no-reflow phenomenon using $^{201}\text{TlCl}$ / ^{123}I -BMIPP dual – isotope myocardial SPECT / Y. Shimizu et al.] // *J. Nippon. Med. Sch.* 2006. Vol. 73, № 5. P. 258–264.
44. Allman K. C. Noninvasive assessment myocardial viability. Current status and future directions // *J. Nucl. Cardiol.* 2013. Vol. 20, № 4. P. 618–631.
45. Assessment of Myocardial Scar : Comparison between ^{18}F -FDG, PET, CMR and ^{99m}Tc -Sestamibi / A. Crean [et al.] // *Clin. Med. Cardiol.* 2009. Vol. 3. P. 69–76.
46. F-18 fluorodeoxyglucose uptake and water-perfusible tissue fraction in assessment of myocardial viability / H. Iida [et al.] // *Ann. Nucl. Med.* 2012. Vol. 26. P. 644–655.
47. Health Quality Ontario. Positron Emission Tomography for the assessment of myocardial viability an evidence-based analysis // *Ont. Health. Technol. Assess. Ser.* 2010. Vol. 10, № 16. P. 1–80.
48. Automatic generation of absolute myocardial blood flow images using ^{15}O -H $_2\text{O}$ and a clinical PET/CT scanner / H. J. Harms [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011. Vol. 38, № 5. P. 930–939.
49. Ell PJ. PET reflections // *Eur. J. Nucl. Med.* 1990. Vol. 17, № 1–2. P. 1–2.
50. Mastouri R., Sawada S. G., Mahenthiran J. Current noninvasive imaging techniques for detection of coronary artery disease // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010. Vol. 8, № 1. P. 77–91.
51. Radioligands for imaging myocardial alpha- and beta-adrenoceptors / B. Riemann [et al.] // *Nuklearmedizin.* 2003. Vol. 42, № 1. P. 4–9.
52. Arai A. E. The cardiac magnetic resonance approach to assessing myocardial viability // *J. Nucl. Cardiol.* 2011. Vol. 18, № 6. P. 1095–1102.
53. Dendale P., Franken P. R., Holman E. Validation of low-dose dobutamine magnetic resonance imaging for assessment of myocardial viability after infarction by serial imaging // *Am. J. Cardiol.* 1998. Vol. 82. P. 325–327.
54. Nagel E., Lehmkühl H. B., Bocksch W. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI. Comparison with dobutamine stress echocardiography // *Circulation.* 1999. Vol. 99. P. 763–770.
55. Geskin G., Kramer C. M., Rogers W. Quantitative assessment of myocardial viability after infarction by dobutamine magnetic resonance tagging // *Circulation.* 1998. Vol. 98. P. 217–223.
56. McNamara M. T., Higgins C. B. Magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarcts in man // *Am. J. Roentgenol.* 1986. Vol. 146. P. 315–320.
57. Regional left ventricular wall thickening. Relation to regional uptake of ^{18}F -fluorodeoxyglucose and ^{201}Tl in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction / P. Perrone-Fillardi [et al.] // *Circulation.* 1992. Vol. 86. P. 1125–1137.
58. Regional ^{99m}Tc -methoxyisobutyl isonitrile uptake at rest in patients with myocardial infarcts: comparison with morphological and functional parameters obtained from gradient

- echo magnetic resonance imaging / F. M. Baer [et al.] // *Eur. Heart J.* 1994. Vol. 15. P. 97–107.
59. Визуальная топометрическая оценка распределения массы миокарда левого желудочка по данным ЭКГ-синхронизированной МРТ / Т. А. Бахметьева [и др.] // *Медицинская визуализация.* 2006. № 2. С. 131–135.
60. Paramagnetic complexes of manganese (II), iron (III) and gadolinium (III) as contrast agents for magnetic resonance imaging. The influence of stability constants on the biodistribution of radioactive aminopolycarboxylated complexes / D. Fornasiero [et al.] // *Invest. Radiol.* 1987. Vol. 22, № 4. P. 322–329.
61. Quantification of experimental infarction using nuclear magnetic resonance imaging and paramagnetic ion contrast enhancement in excised canine hearts / M. R. Goldman [et al.] // *Circulation.* 1982. Vol. 66. P. 1012–1016.
62. Усов В. Ю., Бородин О. Ю., Белянин М. Л. Перфузионная МР-томография с $MnCl_2$ в эксперименте // *Медицинская визуализация.* 2005. № 4. С. 128–133.
63. Improved in-vivo magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction after intravenous paramagnetic contrast agent administration / R. B. Rehr [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 1986. Vol. 57, № 10. P. 864–868.
64. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction / O. P. Simonetti [et al.] // *Radiology.* 2001. Vol. 218. P. 215–223.
65. Characterization of reversible myocardial dysfunction by magnetic resonance imaging / F. Fedele [et al.] // *Herz.* 1994. Vol. 19, № 4. P. 210–220.
66. Стукалова О. В., Синуцын В. Е., Терновой С. К. Оценка миокарда у больных ИБС с помощью контрастной МРТ // *Медицинская визуализация.* 2004. № 5. С. 18–27.
67. Vogel-Claussen J., Rochitte C. E., Wu K. C. Delayed enhancement MR imaging: utility in myocardial assessment // *Radiographics.* 2006. Vol. 26, № 3. P. 795–810.
68. Bandettini W. P., Kellman P., Mancini C. MultiContrast Delayed Enhancement (MCOE) improves detection of sub-endocardial myocardial infarction by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance: a clinical validation study // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2012. Vol. 14. P. 83–92.
69. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury / W. G. Rehwald [et al.] // *Circulation.* 2002. Vol. 105, № 2. P. 224–229.
70. A pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MR imaging / K. W. Cummings [et al.] // *Radiographics.* 2009. Vol. 29, № 1. P. 89–103.
71. Ларина О. М. Диагностическое значение магнитно-резонансной томографии при гипертрофии миокарда левого желудочка различного генеза: дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 92 с.
72. Усов В. Ю., Шелковникова Т. А., Лукьяненко П. И. ЭКГ-синхронизированная контрастированная МРТ миокарда на открытом МР-томографе в оценке ишемического повреждения миокарда у пациентов перед аортокоронарным шунтированием // *Мед. визуализация.* 2011. № 5. С. 14–23.
73. Шелковникова Т. А. Визуальный и количественный анализ картины контрастированной низкочастотной МРТ миокарда при аортокоронарном шунтировании // *Мед. визуализация.* 2011. № 3. С. 16–24.
74. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials / J. Romero [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2012. Vol. 5, № 5. P. 494–508.
75. Бозунецкий А. А. Возможности МРТ сердца с контрастным усилением в прогнозировании послеоперационной динамики у пациентов с ИБС // *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2012. Т. 2, № 2 (Прил. 1). С. 85–86.
76. Van Slochteren F. J., Teske A. J., van der Spoel T. I. Advanced measurement techniques of regional myocardial function to assess the effects of cardiac regenerative therapy in different models of ischaemic cardiomyopathy // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2012. Vol. 13, № 10. P. 808–818.
77. Andrews J., Nichols S. J. Imaging coronary atherosclerosis: is there space for magnetic resonance imaging? // *Expert Review Cardiovasc. Ther.* 2013. Vol. 11, № 4. P. 383–385.
78. Синуцын В. Е., Терновой С. К., Устюжанин Д. В. Диагностическое значение КТ-ангиографии в выявлении гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий // *Кардиология.* 2008. Т. 48, № 1. С. 9–14.
79. Терновой С. К., Веселова Т. Н., Синуцын В. Е. Роль мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике инфаркта миокарда // *Кардиология.* 2008. Т. 48, № 1. С. 4–8.
80. Gweon H. M., Kim S. J., Lee S. M. 3D whole-heart coronary MR angiography at 1.5T in healthy volunteers: comparison between unenhanced SSFP and Gd-enhanced FLASH sequences // *Korean J. Radiol.* 2011. Vol. 12, № 6. P. 679–685.
81. Acute chest pain: the role of MR imaging and MR angiography / P. Hunold [et al.] // *Eur. J. Radiol.* 2012. Vol. 81, № 12. P. 3680–3690.
82. Marchal G., Ni Y., Herijgers P. Paramagnetic metalloporphyrins: infarct avid contrast agents for diagnosis of acute myocardial infarction by MRI // *Eur. Radiol.* 1996. Vol. 6, № 1. P. 2–8.
83. Water exchange rates of water-soluble manganese(III)-porphyrins of therapeutic potential / A. Budimir [et al.] // *Dalton Trans.* 2010. Vol. 39, № 18. P. 4405–4410.
84. Winter M. B., Klemm P. J., Phillips-Piro C. M. Porphyrin-substituted H-NOX proteins as high-relaxivity MRI contrast agents // *Inorg. Chem.* 2013. Vol. 52, № 5. P. 2277–2279.
85. Water-soluble porphyrins as a dual-function molecular imaging platform for MRI and fluorescence zinc sensing / X. A. Zhang [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104, № 26. P. 10780–10785.
86. Calcagno C., Robson P. M., Ramachandaran S. SHILO, a novel dual imaging approach for simultaneous HI-/LOW temporal (Low-/Hi-spatial) resolution imaging for vascular dynamic contrast enhanced cardiovascular magnetic resonance: numerical simulations and feasibility in the carotid arteries // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2013. Vol. 15. P. 42–51.
87. Segers F. M., den Adel B., Bot I. Scavenger Receptor-AI-Targeted Iron Oxide Nanoparticles for In Vivo MRI Detection of Atherosclerotic Lesions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013. Vol. 33, № 8. P. 1812–1819.
88. Li F., McDermott M. M., Li D. The association of lesion eccentricity with plaque morphology and components in the superficial femoral artery: a high-spatial-resolution, multi-contrast weighted CMR study // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2010. Vol. 1, № 12. P. 37–41.
89. Бобрикова Е. Э. Контрастирование коронарных атеросклеротических поражений при МРТ-исследовании сердца // *Мед. визуализация.* 2013. № 3. С. 21–29.

Ответственный автор за переписку:

доктор медицинских наук
Усов Владимир Юрьевич,
заведующий отделением рентгеновских
и томографических методов
ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН,
профессор

Адрес для переписки:

Усов В. Ю., 634012, Томск
ул. Киевская, 111А
Тел. 8 (3822) 55-43-74
E-mail: mritomsk@yandex.ru

Corresponding author:

Dr. Med. Sci.
Vladimir Yu. Usov,
head of department of roentgen
and tomographic diagnostic methods
of FSBI RI for therapy, SB RAMS,
professor

Correspondence address:

V. Yu. Usov, 111A, Kievskaya St.
Tomsk, 634012
Tel. +7 (3822) 55-43-74
E-mail: mritomsk@yandex.ru