

- ным нагрузкам / под ред. В.И. Покровского. – М.: Медицина, 2004. – 400 с.
18. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2003. – 448 с.
 19. Эттингер О.А., Ускова О.В., Гендлин Г.Е. и др. Современные подходы к диагностике и лечению дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, № 10. – С. 73–80.
 20. Andrews N.C. Anemia of inflammation the cytokine-hepcidin link // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113, No. 9. – P. 1251–1253.
 21. Arcasoy M.O. The non-haematopoietic biological effect of erythropoietin // Br. J. of Haematolog. – 2008. – Vol. 141, No. 1. – P. 14–31.
 22. Dallalio G., Law E., Meanst R.T. Hepsidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations // Blood. – 2006. – Vol. 107, No. 7. – P. 2702–2704.
 23. Ferrario M., Massa M., Rosti et al. Ealy haemoglobin-independent increase of plasma erythropoietin levels in patients with acute myocardial infarction // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, No. 15. – P. 1805–1813.
 24. George J., Patal S., Wexler D. et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure. Comparison with neurohormonal and inflammatory markers // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165, No. 11. – P. 1304–1309.
 25. Ghali J.K., Anand I.S., Abraham W.T. et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia // Circulation. – 2008. – Vol. 117, No. 4. – P. 526–535.
 26. Kong W.-N., Chang Y.-Z., Wang S.-M. et al. Effect of erythropoietin on hepcidin, DMT1 with IRE and hephaestin gene expression in duodenum of rats // J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43. – P. 136–143.
 27. Kosmala W., Spring A. Plasma levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with acute myocardial infarction relation to the presence of myocardial stunning // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – Suppl: P. 665.
 28. Palazzuoli A., Silverberg D.S., Calabro A. et al. Beta-erythropoietin effect on ventricular remodeling, left and right systolic function, pulmonary pressure, and hospitalizations in patients affected with heart failure and anemia // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2009. – Vol. 53, No. 6. – P. 462–467.
 29. Qaseem A., Humphrey L.L., Fitterman N. et al. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of physicians // Ann. Inter. Med. – 2013. – Vol. 159, No. 11. – P. 770–779.
 30. Silverberg, D.S., Wexler D., Iaina A., Schwartz D. Anaemia management in cardio-renal disease // J. Ren. Care. – 2010. – Vol. 36 (Suppl 1). – P. 86–96.
 31. Suzuki H., Toba K., Kato K. et al. Serum hepcidin-20 in elevated during the acute phase of myocardial infarction // Tohoku J. Exp. Med. – 2009. – Vol. 218, No. 2. – P. 93–98.
 32. Swedberg K., Young J.B., Anand I.S. et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368. – P. 1210–1219.
 33. Van der Meer P., Lipsic E., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J. Anemia and erythropoietin in heart failure // Heart Fail. Monit. – 2008. – Vol. 6, No. 1. – P. 28–33.
 34. Voors A.A., van Veldhuisen D.J., Zijlstra F. et al. A single dose of erythropoietin in ST-elevation myocardial infarction // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31, No. 21. – P. 2593–2600.

Поступила 03.10.2013

Сведения об авторе

Макарова Надежда Александровна, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ЮУТ-МУ Минздрава России.

Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
E-mail: zhele@list.ru

УДК 616-073.756.3:616.13

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕСТАБИЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК

Д.А. Павлова¹, Н.Ю. Ефимова^{2,3}, Д.В. Рыжкова¹

¹ФГБУ "Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

³ФГБОУ ВПО "Национальный исследовательский Томский политехнический университет"

E-mail: pavlova.diana.alm@gmail.com

THE RADIONUCLIDE DIAGNOSIS OF THE VULNERABLE ATHEROSCLEROTIC PLAQUES

D.A. Pavlova¹, N.Yu. Efimova^{2,3}, D.V. Ryzhkova¹

¹Federal Medical Research Centre n.a. Almazov, Saint Petersburg

²Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

³Tomsk Polytechnic University

В работе обобщены литературные данные о радионуклидной диагностике атеросклеротического поражения сосудов. Особое внимание уделено характеристике гамма- и позитрон-излучающих радиофармацевтических пре-

паратом, которые используют для молекулярной визуализации нестабильных бляшек.

Ключевые слова: атеросклероз, нестабильная бляшка, радионуклидная диагностика, позитронная эмиссионная томография.

The article summarizes the published data on the radionuclide diagnosis of atherosclerotic vascular lesions. A special attention is given to the characteristics of gamma and positron emitting tracers, which are used for molecular imaging of unstable plaques.

Key words: atherosclerosis, vulnerable plaque, radionuclide diagnosis, positron emission tomography.

По данным ВОЗ, одну треть всех причин гибели трудоспособного населения экономически развитых стран (15 млн смертей ежегодно) составляют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом [49]. Заболеваемость атеросклерозом сопоставима в настоящее время с глобальной эпидемией. Уровень смертности от ССЗ в России превышает аналогичные показатели большинства стран Европы и Северной Америки, достигая в среднем 56% всех смертных случаев. На долю осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) в структуре смертности от ССЗ приходится 51% случаев, а на мозговой инсульт – 27% [2, 3].

Патогенез атеросклероза является сложным многоэтапным процессом, который в настоящее время подробно изучается на молекулярном уровне. Известно, что морфологическим изменениям сосудистой стенки предшествует так называемая эндотелиальная дисфункция. Повреждению эндотелия, в свою очередь, способствуют такие факторы, как дислипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия (гликированные ЛПНП – цитотоксичны), гипергомоцистеинемия, а также турбулентный поток крови в местах ветвления и извитости артерий [11]. Клетки нормального эндотелия длительно не контактируют с клетками крови [42], в то время как дисфункция эндотелия приводит к его воспалительной активации [16]. На поверхности таких эндотелиоцитов появляются различные молекулы (VCAM-1, ICAM-1, P- и E-селектины), которые способствуют адгезии моноцитов (и, в некоторой степени, Т-лимфоцитов). Кроме того, хемоаттрактанты (MCP-1) и соответствующий рецептор к ним (CCR2) на поверхности моноцита способствуют проникновению моноцитов в интиму, где они трансформируются в тканевые макрофаги [16].

Тканевые макрофаги в атероме экспрессируют scavenger-рецепторы (рецепторы-мусорщики), которые связывают модифицированные ЛПНП (окисленные, гликированные), и накапливают свободный и этерифицированный холестерин [37]. Перегруженные липидами макрофаги называют пенистыми клетками, которые секретируют различные цитокины, хемокины и факторы, стимулирующие образование элементов соединительной ткани [41]. Одновременно к очагу атеросклеротического поражения прорастают сосуды, отличающиеся повышенной проницаемостью и склонностью к образованию микротромбов.

Таким образом, в участках отложения липидов разрастается молодая соединительная ткань, составляющая основу фиброзных бляшек, в центре которых формируется так называемое липидное ядро, богатое клеточными элементами. Концентрический рост атеросклероти-

ческой бляшки сопровождается нарушением тканевого кровотока, что может обуславливать клинику хронической или острой сосудистой недостаточности.

Атеросклеротические бляшки могут быть стабильными и нестабильными. Стабильные бляшки характеризуются медленным ростом в течение многих лет и чреватые формированием гемодинамически значимых сосудистых стенозов. Наряду с механическим сужением просвета сосуда, причиной развития ишемии, связанной с формированием нестабильной бляшки, может быть ее разрыв с последующим образованием тромба [16].

В 1995 г. было показано, что инфаркт миокарда (ИМ) чаще развивается у лиц со стенозом коронарной артерии, не превышающим 70% просвета сосуда. Так, E. Falk [15], анализируя данные разных авторов, утверждает, что у 68% пациентов с ИМ имеет место стеноз менее 50% (по данным ангиографии, проведенной не более чем за год до развития ИМ), у 18% пациентов сужение сосуда составило 50–70%, и лишь у 14% пациентов стеноз был более 70%.

Таким образом, сосудистая катастрофа (острый тромбоз, инфаркт или инсульт) может произойти по причине дестабилизации бляшки, в том числе и без гемодинамически значимого стеноза.

Дальнейшее изложение материала настоящей статьи требует от нас предварительного ознакомления читателей с характеристиками нестабильной бляшки, которой присущи:

- тонкая фиброзная капсула, с эрозиями, микрокровоточениями из тонкостенных сосудов бляшки, что и способствует тромбообразованию на ее поверхности;
- большое липидное ядро (по данным J.R. Davies [14], ядро в бляшках, склонных к тромбозу, занимает более 40% от площади ее поперечного сечения);
- активный воспалительный процесс и богатая инфильтрация покрышки макрофагами, которые способствуют разрушению атеросклеротической бляшки и тромбообразованию на ее поверхности;
- высокая степень сопутствующего стеноза.

Широко используемый в настоящее время способ выявления атеросклеротического поражения сосудов – ангиография – позволяет судить лишь о степени гемодинамической значимости стеноза. В настоящее время в клиническую практику широко внедряются методы неинвазивной визуализации артерий [1], активно разрабатываются методы молекулярной визуализации, на основании которых можно получить представление и о других характеристиках нестабильной бляшки.

Трейсеры для радионуклидной диагностики атеросклероза

Мишенями для молекулярной диагностики атеросклероза, в том числе и нестабильного его течения, могут выступать соединения, образующиеся в процессе развития данного заболевания. В качестве звеньев подобного атерогенеза можно выделить такие, как неопластический ангиогенез, дегенерация клеточного матрикса, апоптоз, тромбообразование, кальциноз, разные атрибуты воспаления: метаболизм активированных воспалительных клеток, провоспалительные цитокины, рецепторы на поверхности воспалительных клеток и эндотелии и проч. Ниже мы рассмотрим те из них, сообщения о которых наиболее часто встречаются в литературе.

1. Воспаление

1.1. Метаболическая активность воспалительных клеток

1.1.1. Метаболизм глюкозы

Как следует из литературы, самым распространенным трейсером для диагностики атеросклероза является меченная фтором-18 фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ), накопление которой в тканях увеличивается пропорционально усилению метаболических процессов, причем это может быть как физиологический, так и патологический гиперметаболизм. Так, например, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ достаточно прочно утвердилась в онкологии как способ диагностики новообразований и мониторинга метаболического ответа опухоли на лечение. Аккумуляция указанного радиофармпрепарата (РФП) возрастает и в области воспаления.

О том, что воспаление является неотъемлемой частью прогрессирования атеросклероза, написано немало работ. Одно из первых упоминаний о применении ^{18}F -ФДГ для визуализации атеросклеротических образований на животной модели датировано 1996 г. Уже в 1997 г. этот трейсер рассматривали в качестве наиболее перспективного маркера нестабильной атеросклеротической бляшки [61, 62].

В 2004 г. группа японских ученых провела исследование, в котором сравнивалось накопление ^{18}F -ФДГ в атеросклеротических бляшках с результатами иммуногистохимии. В качестве модели атеросклероза использовали кроликов линии WHHL (модель наследственной гиперхолестеринемии). После введения ^{18}F -ФДГ получали ПЭТ/КТ-изображения, после чего тканевые образцы грудного и брюшного отделов аорты подвергали иммуногистохимическому исследованию. В итоге была выявлена положительная корреляция между уровнем накопления ^{18}F -ФДГ в аорте и количеством макрофагов в этом сегменте [45].

В 2002 г. J.H. Rudd с соавт. [52] применили ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для оценки атеросклеротического поражения у людей. В исследование были включены 8 пациентов с инсультом или транзиторными ишемическими атаками (ТИА) в анамнезе. Оказалось, что накопление ^{18}F -ФДГ в мозговой ткани выше на стороне поражения, несмотря на то, что у шести из восьми пациентов на контралатеральной инсульту или ТИА стороне имелся стеноз от 35

до 75%. Затем пациентам проводили каротидную эндалтерэктомии с последующим гистологическим исследованием, позволившем установить, что в бляшках с интенсивным накоплением ^{18}F -ФДГ происходит более выраженная макрофагальная инфильтрация атероматозного вещества.

К аналогичным выводам пришли и авторы работы, посвященной сравнению результатов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и МР-ангиографии у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе [13]. Так, у 58% больных имел место критический стеноз сонных артерий на стороне, соответствующей инсульту. При этом у остальных пациентов выраженного стеноза в заинтересованной области выявлено не было, но при этом там имело место повышенное накопление ^{18}F -ФДГ.

Некоторые авторы в своих работах демонстрировали снижение уровня аккумуляции ^{18}F -ФДГ в стенках пораженных атеросклерозом сосудов под влиянием терапии статинами, объясняя данный факт плейотропным эффектом ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [57].

В 2006 г. А. Tawakol с соавт. [58] предложили внедрять ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для выявления нестабильных бляшек внутренней сонной артерии и более углубленной стратификации риска при выполнении каротидной эндалтерэктомии, ориентируясь не на степень стеноза (70–99%), а на выраженность воспалительного процесса. При этом авторы не отметили корреляции между накоплением ^{18}F -ФДГ и площадью бляшки, ее толщиной, а также количеством гладкомышечных клеток в ней.

В 2011 г. было начато рандомизированное исследование по использованию ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для оценки антиатерогенной эффективности гиполипидемического препарата (далецетрапиба) [17].

В исследовании, посвященном оценке уровня накопления ^{18}F -ФДГ у лиц с наличием факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, было выявлено более высокое, чем в контроле, накопление ^{18}F -ФДГ в брюшном отделе аорты, а также подвздошных и бедренных артериях [67].

В другом исследовании, включившем в себя 292 пациента онкологического профиля, была выявлена положительная корреляция между повышенным накоплением ^{18}F -ФДГ в передней ветви левой коронарной артерии и такими факторами риска, как артериальная гипертензия, высокий индекс массы тела, объем перикардиального жира и уровень кальциноза артерий [53]. Однако оценить уровень накопления ^{18}F -ФДГ у половины из числа обследованных пациентов авторам не удалось в связи с повышенным накоплением ^{18}F -ФДГ в миокарде. С другой стороны, S. Ven-Naim с соавт. [8] в исследовании, посвященном оценке накопления ^{18}F -ФДГ в стенках кальцинированных артерий, не выявили зависимости между указанными параметрами, объясняя это тем, что накопление ^{18}F -ФДГ и кальцификация артерий отражают разные стадии развития атеросклероза.

Интересная работа была проведена немецкими учеными [51]. Они отобрали 932 пациента с онкологической патологией, которым выполнялось исследование whole body, и проследили их дальнейшую судьбу. Среди них выделили 15 больных, у которых в последующем развился ишемический инсульт или ИМ, а также лиц, под-

вергшихся реваскуляризации. При этом степень кальциноза крупных артерий не коррелировала с риском формирования инсульта и инфаркта, а вот уровень накопления ^{18}F -ФДГ в крупных артериях оказался значимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий.

В исследовании других ученых [50] было показано более выраженное, по сравнению со стабильными атероматозными образованиями, повышение уровня ^{18}F -ФДГ в атеросклеротических бляшках, ставших причиной острого коронарного синдрома (ОКС). Следует подчеркнуть, что стратифицировать пациентов по степени риска ОКС представляется чрезвычайно важным, поскольку, по некоторым данным, более половины вперые возникших коронарных событий (включая внезапную сердечную смерть) не имеет предшествующих симптомов [44].

Зависимость между исходно высоким накоплением ^{18}F -ФДГ и сердечно-сосудистой смертностью показана и в других публикациях [55]. Однако это вновь результаты, полученные в когорте онкологических пациентов, поэтому нельзя достоверно экстраполировать их на больных другого профиля.

Справедливости ради необходимо сказать, что ряд авторов отрицают высокую информативность ПЭТ-диагностики атеросклероза. Так, в исследовании с участием 50 человек, имевших в анамнезе ТИА или инсульт разной давности (от 9 до 95 дней на момент обследования) [36], было выявлено достоверно повышенное накопление ^{18}F -ФДГ на стороне, соответствующей поражению головного мозга, но лишь у пациентов, перенесших инсульт или ТИА не более 38 дней назад. В то же время данные МРТ (степень стеноза и объем липидного ядра) оказались независимыми от давности событий. Вместе с тем надо отметить, что все пациенты при этом получали терапию статинами. На наш взгляд, полученные авторами результаты лишней раз демонстрируют функциональность метода ПЭТ.

Позитронно-эмиссионную томографию с ^{18}F -ФДГ достаточно трудно использовать для визуализации нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях из-за высокого накопления этого РФП в миокарде, а также подвижности сосудов, связанной с сокращением сердечной мышцы и движением сердца при дыхании. Для улучшения качества ПЭТ-визуализации атеросклеротических образований в коронарных сосудах ряд исследователей [64, 65] используют специальную подготовку пациентов, суть которой состоит в следующем. Накануне перед процедурой пациентам предлагают безуглеводную диету с высоким содержанием жира. В соответствии с циклом Рандле, высокие концентрации жирных кислот подавляют утилизацию глюкозы тканями [18], в связи с чем “фоновая” интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в миокарде снижается. Это значительно улучшает качество изображения бляшек в коронарных артериях при выполнении ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. Синхронизация ПЭТ с ЭКГ и дыханием, в дополнение к вышеописанной подготовке пациента, позволяет еще больше улучшить качество ПЭТ-сканограмм [60].

1.1.2. Метаболизм холина

В плане диагностики атеросклероза гораздо менее изучен метод ПЭТ с ^{18}F -холином. Известно, что поглоще-

ние холина усиливается в активированных макрофагах, и чувствительность исследования с этим РФП оказывается более высокой, чем ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (84 и 64% соответственно) [42].

Другие исследователи оценивали накопление ^{11}C -холина у пожилых пациентов от 60 до 80 лет, при этом метаболизм холина отсутствовал в кальцифицированных бляшках [31].

Еще одним преимуществом холина является то, что, в отличие от ^{18}F -ФДГ, он не накапливается в кардиомиоцитах, что значительно повышает специфичность ПЭТ-исследования коронарных артерий с этим РФП.

1.2. Мембранные маркеры воспалительных клеток

1.2.1. Рецепторы к соматостатину

Визуализацию рецепторов к соматостатину используют в онкологии для выявления нейроэндокринных опухолей и оценки эффективности их терапии. В работе V.A. Dalm с соавт. [12] было показано, что плотность этих рецепторов повышается на мембранах активированных макрофагов. В связи с этим соматостатиновые рецепторы стали использовать в качестве мишени для их ПЭТ-визуализации при воспалении, в том числе и при атеросклерозе. Лиганд к соматостатиновым рецепторам – октреатид – (аналоги: ТОС и Tate) связывают с кислотой DOTA и метят ^{68}Ga . По результатам работы Li и соавт. [40] были выявлены более существенные межгрупповые различия между накоплением ^{68}Ga -DOTATATE у лиц с риском сердечно-сосудистых осложнений и без такового, чем при проведении исследования с ^{18}F -ФДГ. Таким образом, авторы пришли к мнению о том, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ более чувствительна, но менее специфична, чем с ^{68}Ga -DOTATATE.

1.2.2. Рецепторы к фолиевой кислоте

По данным W. Xia с соавт. [66], экспрессия мембранных рецепторов к фолиевой кислоте также характерна для активированных макрофагов. В связи с этим W. Ayala-Lopez с соавт. [7] предложили использовать для визуализации сосудистого атеросклероза меченный технецием лиганд к рецепторам фолиевой кислоты ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC20).

1.2.3. Периферические рецепторы к бензодиазепинам

По данным литературы известно, что на активированных макрофагах происходит и усиленная экспрессия периферических рецепторов к бензодиазепинам (PBR) [10]. С помощью меченного лиганда этих рецепторов (^{11}C -PK11195) были проведены ПЭТ-исследования как у животных с экспериментальным атеросклерозом [38], так и у пациентов с указанным заболеванием [20]. В этих исследованиях была продемонстрирована аккумуляция ^{11}C -PK11195 на мембранах воспалительных клеток.

1.3. Воспалительные цитокины

1.3.1. Интерлейкин-2

М. Opalinska с соавт. [47] использовали для визуализации воспаления в атеросклеротических бляшках сонных артерий гамма-сцинтиграфию с меченым технецием $^{99\text{m}}\text{Tc}$ интерлейкином 2 (IL 2). Таким способом названным авторам удалось выявить положительную корреляцию интенсивности каротидной аккумуляции данного трейсера с такими сывороточными маркерами риска атеро-

склероза, как гомоцистеин, триглицериды, ароВ и соотношением ароВ/ароА. Другие исследователи сообщают о позитивном опыте использования данного трейсера для оценки эффективности терапии атеросклероза статинами [5].

1.3.2. MCP-1

Известный хемоаттрактант для моноцитов MCP-1 также стал потенциальной мишенью для диагностики воспаления при атеросклерозе. При этом в качестве радиоактивной метки использовали технеций-99m [24] или йод-125 [46].

1.4. Молекулы адгезии

Как известно, одним из звеньев атерогенеза является активация на мембранах сосудистого эндотелия различных рецепторов (VCAM-1, ICAM-1, P- и E-селектинов), которые способствуют адгезии моноцитов. Для радионуклидной диагностики атеросклероза Nahrendorf с соавт. [43] успешно применили тетрапептид ^{18}F -V4, обладающий аффинитетом к одной из перечисленных молекул клеточной адгезии (VCAM-1).

2. Неоангиогенез

Интегрин $\alpha_v\beta_3$ – известный маркер неоангиогенеза – используется в основном в онкологии, но его присутствие обнаружили и в атеросклеротически пораженных сосудах [26]. В другом исследовании было показано, что это соединение играет роль в прогрессировании атеросклероза [6]. В контексте настоящего обзора нас привлекла работа I. Laitinen с соавт. [39], которые показали фокусное накопление ^{18}F -интегрин $\alpha_v\beta_3$ в атеросклеротических бляшках у мышей. При этом интенсивность накопления указанного РФП коррелировала с плотностью клеточной инфильтрации и уровнем аккумуляции ^{18}F -ФДГ.

3. Деграция клеточного матрикса

Одну из ключевых ролей в развитии осложнений атеросклероза играют матриксные металлопротеиназы (ММП), синтезируемые пенистыми клетками. Их деятельность способствует истончению и разрыву фиброзной капсулы. В связи с этим, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ингибиторы металлопротеиназ также рассматриваются в качестве перспективного визуализирующего агента для радионуклидной индикации атеросклероза. A. S. Fujimoto с соавт. [19] с помощью такого методического приема даже продемонстрировали эффективность терапии статинами.

Детектировать ММП можно не только с помощью их меченных ингибиторов. Так, Y. Kuge с соавт. [35] продемонстрировали возможность визуализации ММП в атеросклеротических бляшках с помощью трейсера на основе моноклональных антител. Специфичность метода повышается в случае использования лиганда RP782, который связывается только с активированными ММП [48].

4. Захват ЛПНП

Центральным звеном атерогенеза является накопление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крупных сосудах. В экспериментах на кроликах с воспроиз-

веденным атеросклерозом Z. Vozoky с соавт. [9] удалось показать накопление меченных ЛПНП в пораженных сосудах.

Представляют интерес и работы, в которых было показано преимущество визуализации захвата окисленных $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЛПНП, по сравнению с нативными формами этих липопротеидов [29].

5. Апоптоз

Пенистые клетки в условиях гипоксии и окислительного стресса склонны к апоптозу [56, 63], известным маркером которого является аннексин V, имеющий способность связываться с фосфотидилсерин, образующимся на поверхности клеток перед их гибелью [34].

Работ по изучению меченного аннексина V достаточно много. Исследования проводились с использованием различных моделей атеросклероза на кроликах [23, 25, 27, 33, 54], трансгенных мышах ApoE-/- и LDLR-/- [28, 59, 68], на свиньях [30].

Опубликованы и результаты первых клинических наблюдений 4 пациентов, показавшие целесообразность применения этого трейсера [32]. Так, двум пациентам исследование было выполнено через 3 и 4 дня после инсульта, за 1 или 3 дня перед эндартерэктомией. При гистологическом исследовании операционного материала у этих больных был подтвержден нестабильный характер атеросклеротических бляшек, что соответствовало высокому накоплению индикатора. А двум другим пациентам радионуклидное исследование и эндартерэктомию выполнили через 3 мес. после инсульта. На протяжении этого времени они получали терапию статинами и антикоагулянтами. При этом повышенного накопления РФП выявлено не было, а по данным гистологического исследования, атеросклеротические бляшки оказались стабильными.

6. Кальциноз

До сих пор не утихают споры о том, в какой мере кальциноз атеросклеротической бляшки является маркером ее стабильности/нестабильности [4]. С одной стороны (и мы уже говорили об этом), кальцификация и уплотнение бляшки представляют собой завершающий этап ее образования, но, с другой стороны, имеются указания на то, что степень кальциноза коронарных артерий существенно влияет на риск развития сердечно-сосудистых осложнений [22]. Существуют работы, отражающие активный процесс кальцификации в атеросклеротических бляшках, который невозможно зафиксировать с помощью традиционных для данного маркера способов КТ и МРТ [21].

Безусловно, молекулярная визуализация атероматозных образований не отличается высокой разрешающей способностью и не может четко отражать их морфологическую структуру, однако функциональность метода бесспорна. Более того, в сочетании с такими визуализирующими технологиями, как КТ и МРТ, методы радионуклидной индикации представляют собой мощный инструмент диагностики, который позволяет оценивать как патоморфологию бляшек, так и непосредственно процесс

атерогенеза. Это вносит большой вклад в понимание развития патологического процесса у каждого пациента.

Данный метод может найти достойное использование при составлении прогностической оценки течения атеросклеротического процесса, определении стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений, а также при обсуждении показаний к выполнению инвазивных процедур. Однако поиск трейсера для оптимального радионуклидного сканирования нестабильных атеросклеротических бляшек продолжается.

Литература

1. Врублевский А.В., Бошенко А.В., Ицкович И.Э. и соавт. Современные методы визуализации коронарных артерий в диагностике коронарного атеросклероза // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 7. – С. 83–93.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Рекомендации ВНОК. – М.: 2005. – С. 9–14.
3. Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Врач. – 2001. – № 7. – С. 3–6.
4. Alexopoulos N., Raggi P. Calcification in atherosclerosis // Nat. Rev. Cardiol. – 2009. – Vol. 6. – P. 681–688.
5. Annovazzi A., Bonanno E., Arca M. et al. 99mTc-interleukin-2 scintigraphy for the in vivo imaging of vulnerable atherosclerotic plaques // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2006. – Vol. 33. – P. 117–126.
6. Antonov A.S., Kolodgie F.D., Munn D.H. et al. Regulation of macrophage foam cell formation by alphaVbeta3 integrin: potential role in human atherosclerosis // Am. J. Pathol. – 2004. – Vol. 165. – P. 247–258.
7. Ayala-Lopez W., Xia W., Varghese B. et al. Imaging of atherosclerosis in apolipoprotein e knockout mice: targeting of a folate-conjugated radiopharmaceutical to activated macrophages // J. Nucl. Med. – 2010. – Vol. 51. – P. 768–774.
8. Ben-Haim S., Kupzov E., Tamir A. et al. Evaluation of 18F-FDG uptake and arterial wall calcifications using 18F-FDG PET/CT // J. Nucl. Med. – 2004. – Vol. 45. – P. 1816–1821.
9. Bozoky Z., Balogh L., Mathe D. et al. Preparation and investigation of 99m technetium-labeled low-density lipoproteins in rabbits with experimentally induced hypercholesterolemia // Eur. Biophys. J. – 2004. – Vol. 33. – P. 140–145.
10. Canat X., Guillaumont A., Bouaboula M. et al. Peripheral benzodiazepine receptor modulation with phagocyte differentiation // Biochem. Pharmacol. – 1993. – Vol. 46. – P. 551–554.
11. Chiu J.J., Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives // Physiol. Rev. – 2011. – Vol. 91. – P. 327–387.
12. Dalm V.A., van Hagen P.M., van Koetsveld P.M. et al. Expression of somatostatin, cortistatin, and somatostatin receptors in human monocytes, macrophages, and dendritic cells // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 285. – E344–E353.
13. Davies J.R., Rudd J.H., Fryer T.D. et al. Identification of culprit lesions after transient ischemic attack by combined 18F fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and high-resolution magnetic resonance imaging // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 2642–2647.
14. Davies M.J., Richardson P.D., Woolf N. et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content // Br. Heart J. – 1993. – Vol. 69. – P. 377–381.
15. Falk E., Shah P.K., Fuster V. Coronary plaque disruption // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 657–671.
16. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 7–12.
17. Fayad Z.A., Mani V., Woodward M. et al. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial // Lancet. – 2011. – Vol. 378. – P. 1547–1559.
18. Frayn K. The glucose-fatty acid cycle: a physiological perspective // Biochem. Soc. Trans. – 2003. – Vol. 31. – P. 1115–1119.
19. Fujimoto S., Hartung D., Ohshima S. et al. Molecular imaging of matrix metalloproteinase in atherosclerotic lesions: resolution with dietary modification and statin therapy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 1847–1857.
20. Gaemperli O., Shalhoub J., Owen D.R. et al. Imaging intraplaque inflammation in carotid atherosclerosis with 11C-PK11195 positron emission tomography/computed tomography // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1902–1910.
21. George R.T. 18F-sodium fluoride positron emission tomography: an in vivo window into coronary atherosclerotic plaque biology // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 59. – P. 1549–1550.
22. Greenland P., LaBree L., Azen S.P. et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 210–215.
23. Haider N., Hartung D., Fujimoto S. et al. Dual molecular imaging for targeting metalloproteinase activity and apoptosis in atherosclerosis: molecular imaging facilitates understanding of pathogenesis // J. Nucl. Cardiol. – 2009. – Vol. 16. – P. 753–762.
24. Hartung D., Petrov A., Haider N. et al. Radiolabeled Monocyte Chemoattractant Protein 1 for the detection of inflammation in experimental atherosclerosis // J. Nucl. Med. – 2007. – Vol. 48. – P. 1816–1821.
25. Hartung D., Sarai M., Petrov A. et al. Resolution of apoptosis in atherosclerotic plaque by dietary modification and statin therapy // J. Nucl. Med. – 2005. – Vol. 46. – P. 2051–2056.
26. Hoshiga M., Alpers C.E., Smith L.L. et al. Alpha-v beta-3 integrin expression in normal and atherosclerotic artery // Circ Res. – 1995. – Vol. 77. – P. 1129–1135.
27. Ishino S., Kuge Y., Takai N. et al. 99mTc-Annexin A5 for noninvasive characterization of atherosclerotic lesions: imaging and histological studies in myocardial infarction-prone Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2007. – Vol. 34. – P. 889–890.
28. Isobe S., Tsimikas S., Zhou J. et al. Noninvasive imaging of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient and low-density-lipoprotein receptor-deficient mice with annexin A5 // J. Nucl. Med. – 2006. – Vol. 47. – P. 1497–1505.
29. Iuliano L., Signore A., Vallabajosula S. et al. Preparation and biodistribution of 99m technetium labeled oxidized LDL in man // Atherosclerosis. – 1996. – Vol. 126. – P. 131–141.
30. Johnson L.L., Schofield L., Donahay T. et al. 99mTc-annexin V imaging for in vivo detection of atherosclerotic lesions in porcine coronary arteries // J. Nucl. Med. – 2005. – Vol. 46. – P. 1186–1193.
31. Kato K., Schober O., Ikeda M. et al. Evaluation and comparison of 11C-choline uptake and calcification in aortic and common carotid arterial walls with combined PET/CT // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2009. – Vol. 36. – P. 1622–1628.
32. Kietselaer B.L., Reutelingsperger C.P., Heidendal G.A. et al. Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin A5 in patients with carotid-artery atherosclerosis // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1472–1473.
33. Kolodgie F.D., Petrov A., Virmani R. et al. Targeting of apoptotic macrophages and experimental atheroma with radiolabeled annexin V: a technique with potential for noninvasive imaging of vulnerable plaque // Circulation. – 2003. – Vol. 108. –

- Р. 3134–3139.
34. Koopman G., Reutelingsperger C.P., Kuijten G.A. et al. Annexin V for flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on B cells undergoing apoptosis // *Blood*. – 1994. – Vol. 84. – P. 1415–1420.
 35. Kuge Y., Takai N., Ogawa Y. et al. Imaging with radiolabelled anti-membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) antibody: potentials for characterizing atherosclerotic plaques // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2010. – Vol. 37. – P. 2093–2104.
 36. Kwee R.M., Truijman M.T., Mess W.H. et al. Potential of integrated [18F] fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/CT in identifying vulnerable carotid plaques // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2011. – Vol. 32. – P. 950–954.
 37. Kzyshkowska J., Neyen C., Gordon S. Role of macrophage scavenger receptors in atherosclerosis // *Immunobiology*. – 2012. – Vol. 217. – P. 492–502.
 38. Laitinen I., Marjamaki P., Haaparanta M. et al. Uptake of [C-11]PK11195, a marker of inflammatory cells, into atherosclerotic plaques in mice // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2008. – Vol. 102, Is. Sup. S1. – P. 48–49.
 39. Laitinen I., Saraste A., Weidl E. et al. Evaluation of alpha(v)beta(3) integrin-targeted positron emission tomography tracer F-18-galacto-RGD for imaging of vascular inflammation in atherosclerotic mice // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2009. – Vol. 2. – P. 331–338.
 40. Li X., Samnick S., Lapa C. et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT for the detection of inflammation of large arteries: correlation with 18F-FDG, calcium burden and risk factors // *EJNMMI Research*. – 2012. – Vol. 2. – P. 52.
 41. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Nature*. – 2002. – Vol. 420. – P. 868–874.
 42. Matter C.M., Wyss M.T., Meier P. et al. 18F-choline images murine atherosclerotic plaques ex vivo // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 584–589.
 43. Nahrendorf M., Keliher E., Panizzi P. et al. 18F-4V for PET-CT imaging of VCAM-1 expression in atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Imaging*. – 2009. – Vol. 2. – P. 1213–1222.
 44. O'Rourke R.A., Brundage B.H., Froelicher V.F. et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 326–340.
 45. Ogawa M., Ishino S., Mukai T. et al. 18F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study // *J. Nucl. Med.* – 2004. – Vol. 45. – P. 1245–1250.
 46. Ohtsuki K., Hayase M., Akashi K. et al. Detection of monocyte chemoattractant protein-1 receptor expression in experimental atherosclerotic lesions: an autoradiographic study // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 203–208.
 47. Opalinska M., Stompor T., Pach D. et al. Imaging of inflamed carotid artery atherosclerotic plaques with the use of (99m)Tc-HYNIC-IL-2 scintigraphy in end-stage renal disease patients // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2012. – Vol. 39. – P. 673–682.
 48. Razavian M., Tavakoli S., Zhang J. et al. Atherosclerosis plaque heterogeneity and response to therapy detected by in vivo molecular imaging of matrix metalloproteinase activation // *J. Nucl. Med.* – 2011. – Vol. 52. – P. 1795–1802.
 49. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. e18–e209.
 50. Rogers I.S., Nasir K., Figueroa A.L. et al. Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* – 2010. – Vol. 3. – P. 388–397.
 51. Rominger A., Saam T., Wolpers S. et al. 18F-FDG PET/CT identifies asymptomatic cohort with neoplastic disease // *J. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 50. – P. 1611–1620.
 52. Rudd J.H., Warburton E.A., Fryer T.D. et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2708–2711.
 53. Saam T., Rominger A., Wolpers S. et al. Association of inflammation of the left anterior descending coronary artery with cardiovascular risk factors, plaque burden and pericardial fat volume: a PET/CT study // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2010. – Vol. 37. – P. 1203–1212.
 54. Sarai M., Hartung D., Petrov A. et al. Broad and specific caspase inhibitor-induced acute repression of apoptosis in atherosclerotic lesions evaluated by radiolabeled annexin A5 imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 2305–2312.
 55. Sheikine Y., Akram K. FDG-PET imaging of atherosclerosis: Do we know what we see? // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 211. – P. 371–380.
 56. Tabas I. Macrophage apoptosis in atherosclerosis: consequences on plaque progression and the role of endoplasmic reticulum stress // *Antioxid. Redox. Signal*. – 2009. – Vol. 11. – P. 2333–2339.
 57. Tahara N., Kai H., Ishibashi M. et al. Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1825–1831.
 58. Tawakol A., Migrino R.Q., Bashian G.G. et al. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1818–1824.
 59. Tekabe Y., Li Q., Luma J. et al. Noninvasive monitoring the biology of atherosclerotic plaque development with radiolabeled annexin V and matrix metalloproteinase inhibitor in spontaneous atherosclerotic mice // *J. Nucl. Cardiol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 1073–1081.
 60. Teras M., Kokki T., Durand-Schaefer N. et al. Dual-gated cardiac PET-clinical feasibility study // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2010. – Vol. 37. – P. 505–516.
 61. Vallabhajosula S., Fuster V. Atherosclerosis: imaging techniques and the evolving role of nuclear medicine // *J. Nucl. Med.* – 1997. – Vol. 38, № 11. – P. 1788–1796.
 62. Vallabhajosula S., Machac J., Knesaurek K. Imaging atherosclerotic macrophage density by positron emission tomography using F-18-fluorodeoxyglucose (FDG) // *J. Nucl. Med.* – 1996. – Vol. 37. – P. 38.
 63. Wildgruber M., Swirski F.K., Zernecke A. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis // *Theranostics*. – 2013. – Vol. 3. – P. 865–884.
 64. Williams G., Kolodny G.M. Suppression of myocardial 18F-FDG uptake by preparing patients with a high-fat, low-carbohydrate diet // *Am. J. Roentgenol.* – 2008. – Vol. 190. – P. W151–156.
 65. Wykrzykowska J., Lehman S., Williams G. et al. Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with 18F-FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a low-carbohydrate, high-fat preparation // *J. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 50. – P. 563–568.
 66. Xia W., Hilgenbrink A.R., Matteson E.L. et al. A functional folate receptor is induced during macrophage activation and can be used to target drugs to activated macrophages // *Blood*. – 2009. – Vol. 113. – P. 438–446.
 67. Yun M., Jang S., Cucchiara A. et al. 18F FDG uptake in the large arteries: a correlation study with the atherogenic risk factors // *Semin. Nucl. Med.* – 2002. – Vol. 32. – P. 70–76.
 68. Zhao Y., Kuge Y., Zhao S. et al. Comparison of 99mTc-annexin A5 with 18F-FDG for the detection of atherosclerosis in ApoE-

/- mice // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2007. – Vol. 34. – P. 1747–1755.

Поступила 17.01.2014

Сведения об авторах

Павлова Диана Александровна, клинический ординатор, ФГБУ “Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова” Минздрава России.
Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.
E-mail: pavlova.diana.alm@gmail.com

Ефимова Наталия Юрьевна, докт. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных

методов исследования ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, научный сотрудник ФГБОУ ВПО “Национальный исследовательский Томский политехнический университет”.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: efimova@cardio-tomsk.ru

Рыжкова Дарья Викторовна, руководитель НИЛ ядерной кардиологии, ФГБУ “Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова” Минздрава России.

Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.

E-mail: d_ryjkova@mail.ru