

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ СЦИНТИГРАФИИ С ^{123}I -ЙОДОФЕНОМ В ИЗУЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

С.М. Минин

ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, директор – акад. Р.С.

Карпов.

Резюме. В исследование были включены 18 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет, проходивших лечение в клиниках ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. Всем пациентам проводилась перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОЭКТ) с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тетрофосмином, ^{199}Tl -Таллием в состоянии покоя. При сцинтиграфическом исследовании по уровню накопления ^{123}I -Йодофена в сердце можно судить об уровне активности β -окисления жирных кислот в интактных и ишемизированных участках миокарда. Томосцинтиграфия с ^{123}I -Йодофеном позволяет также судить и о наличие жизнеспособного миокарда.

Ключевые слова: нарушение метаболизма сердечной мышцы, диагностика, сцинтиграфия миокарда, экспериментально-клиническое исследование.

Создание новых медицинских технологий, в том числе и высокоинформативных методов диагностики кардиологических заболеваний, сопровождается активным развитием исследований в области биохимии, физиологии и патофизиологии сердца. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ), контрастная ангиография, двумерная эхокардиография, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, метод электротопографического картирования позволяют *in vivo* изучать анатомические детали строения сердца человека, визуализировать сократимость, оценивать работу клапанов сердца, анализировать кровотоки в сердечной мышце и т.д. Уже существуют методы раннего выявления атеросклеротических поражений сосудов сердца, с помощью которых можно обнаружить отложения солей кальция, выяснить состав атеросклеротической бляшки и пр. Современные методы исследования открывают широкие возможности для изучения коронарного кровотока, механической функции сердечной мышцы и визуализации процессов обмена веществ в миокарде. Один из основных вопросов, возникающих в связи с

этим, - «В каких случаях и почему необходимо исследовать активность метаболических процессов в миокарде, а также какую роль могут играть эти данные при изучении физиологии сердечно-сосудистой системы? Наконец, насколько важны такие исследования для диагностики и характеристики заболеваний?»

Выявление жизнеспособного миокарда в областях коронарной ишемии активно используется в клинической практике для выбора тактики оперативного лечения ишемической болезни сердца [2], поскольку успех хирургической реваскуляризации напрямую зависит от объема гибернированного миокарда в зоне перфузионного дефекта [3]. Восстановление перфузии ишемизированной сердечной мышцы позволяет сохранить жизнеспособный миокард [1], ограничить зоны повреждения и, тем самым, улучшить сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ).

Несмотря на то, что ПЭТ с ^{18}F -дезоксиглюкозой, является «золотым стандартом» оценки метаболизма миокарда, она не нашла широкого распространения в отечественной клинической практике в связи с высокой стоимостью специального оборудования и расходных материалов [3]. Добутаминавая стресс-эхокардиография (ЭХО-КГ) – наиболее распространенный на Западе и в России метод выявления жизнеспособного миокарда также имеет свои ограничения обусловленные, как особенностями самого метода так и стресс-агентом [4]. В ряду таких недостатков следует отметить низкое качество получаемого эхокардиографического изображения (10-15% больных ИБС) и большое количество противопоказаний для проведения нагрузочного теста. Одним из перспективных методов диагностики жизнеспособного миокарда является миокардиальная контрастная эхокардиография, которая позволяет проводить не только качественную, а также и количественную оценку перфузии миокарда при введении контрастных препаратов [5], но в настоящее время отсутствует разрешение к применению в Российской Федерации ультразвуковых контрастных препаратов.

На современных магнитно-резонансных томографах (МРТ) можно оценивать перфу, по данным МРТ, не исключает наличия признаков гибернации по результатам ПЭТ и перфузионной сцинтиграфии, и, к сожалению, использование МРТ для определения жизнеспособности миокарда в основном зависит от материальных и технических возможностей клиники.

Жирные кислоты (ЖК) являются основным источником энергии для нормально функционирующего миокарда [6]. Это создало предпосылки использования радиофармпрепаратов (РФП) на основе жирных кислот для оценки метаболических нарушений в кардиомиоцитах.

Интерес к использованию в ядерной медицине сцинтиграфии сердца с ^{123}I -жирными

кислотами неизменно растет, поскольку этот метод при относительно низкой себестоимости дает возможность оценить степень жизнеспособности миокарда без применения ПЭТ. Применение этого РФП позволяет:

- оценить степень жизнеспособности миокарда без применения позитронной эмиссионной томографии;
- не только получить качественные томосрезы миокарда, но и оценить кинетику жирных кислот в кардиомиоцитах с помощью повторной ОЭКТ.

Впервые клиническое исследование с меченой ^{131}I -йодом олеиновой кислотой было выполнено в 1965 г. [7]. В качестве радиофармпрепаратов применяются меченые ^{123}I жирные кислоты с прямой цепью, которым присущ быстрый метаболизм в организме, а также модифицированные ^{123}I жирные кислоты (ЖК с разветвленной цепью или с гетероатомной вставкой), которые медленно метаболизируются в кардиомиоцитах [8].

Быстрый метаболизм в миокарде и печени ^{123}I -йод меченых ЖК и быстрое освобождение радиоактивного йода в кровь (в результате бета-окисления) снижают качество изображения и ограничивают исследование только планарными изображениями. Некоторые структурные изменения карбоновой цепи, такие как включение атомов теллура и фенильной группы, могут продлить пребывание ЖК в миокарде и уменьшить уровень фона.

Препаратом выбора среди соединений йод-фенильного ряда до настоящего времени остается ^{123}I -15-(п-йодфенил)-3-R,S метилпентадекановая кислота (^{123}I -ФМПДК). Применение этого РФП позволяет получить качественные томосрезы миокарда и оценить кинетику жирных кислот в кардиомиоцитах с помощью повторной ОЭКТ. В настоящее время этот радиофармпрепарат серийно выпускается в Японии фирмой "Nichon Medi-Physics, Inc".

Существуют весьма реальные перспективы развития их исследований и в России. Так совместными усилиями ученых НИИ ядерной физики Томского политехнического университета и НПО «Радиевый институт им. В.Г.Хлопина» (г.Санкт-Петербург) была разработана простая безотходная технология производства ^{123}I на циклотронах средней мощности, а в лабораториях Томского политехнического университета осуществлен синтез отечественного радиофармпрепарата на основе меченой ^{123}I модифицированной жирной кислоты с замедленным метаболизмом в миокарде. Наиболее перспективной жирной кислотой применяемой для визуализации миокарда является радиофармпрепарат ^{123}I -15-(п-йодфенил)-3-метилпентадекановая кислота (^{123}I -ФПДК). Поскольку его применение позволяет не только получить качественные томосрезы миокарда, но и оценить кинетику жирных кислот в кардиомиоцитах с помощью повторной ОЭКТ, т.к. в участках

постинфарктного кардиосклероза присутствуют как соединительнотканые элементы, так и жизнеспособные кардиомиоциты [9].

Цель работы: оценить диагностические возможности сцинтиграфии с ^{123}I -Йодофеном в выявлении нарушений миокардиального метаболизма жирных кислот.

Материалы и методы

Экспериментальному исследованию подвергался раствор 123-йод-15-(п-йодфенил)-3-метилпентадекановой кислоты (^{123}I -Йодофен) для инъекций со следующими характеристиками: объемная активность не менее 1200 МБк/мл, срок годности 8 ч от момента приготовления. Перед исследованием препарат разводили альбумином человеческой сыворотки в соотношении 1:10.

Динамику распределения ^{123}I -ФМПДК исследовали на белых крысах-самцах линии Вистар массой 200-250 г, которым в бедренную вену вводили нуклид в дозе 2,5 МБк/кг. Животных декапитировали группами по 5 особей через 5, 15, 30, 60, 120, 180, 360 мин после инъекции РФП. Радиометрию внутренних органов (сердце, печень, легкие, почки, желудочно-кишечный тракт, щитовидная железа, скелетная мышца, бедренная кость, селезенка, мочевого пузыря) проводили на гамма-спектрометре «Tracor Analytic» (США).

Изучение возможности применения ^{123}I -ФМПДК для сцинтиграфии сердца и распределения ее в организме проведены на 5 беспородных кроликах-самцах массой тела 3,0-3,5 кг.

Начиная с момента введения, кинетика ^{123}I -ФМПДК фиксировалась покадровой записью в течение 60 мин (60 кадров по 30 с и 30 кадров по 60 с) в матрицу 64x64 пиксела. При обработке сцинтиграфических данных на мониторе специализированного компьютера «Сцинти» (фирмы «Гелмос», Россия), выделялись зоны интереса, соответствующие всему телу и основным органам (почки, сердце, легкие, печень, кишечник) для построения соответствующих кривых «активность/время». Все экспериментальные сцинтиграфические исследования проводили на гамма-камере «Omega 500» (производства Technicare Co., Германия-США).

Исследование функциональной пригодности препарата для оценки жизнеспособности ишемизированных участков миокарда проводили на модели острой коронароокклюзии.

Статистическую обработку полученных данных выполняли методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и показателя Вилкоксона-Мана-Уитни.

Клинические исследования

Для проведения клинических исследований в ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН с ^{123}I -Йодофеном было получено разрешение Этического комитета ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (протокол №5 от 14.02.05г., г.Томск).

В исследование были включены 18 пациентов, в возрасте от 20 до 65 лет, проходивших лечение в клиниках ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. В целях оценки метаболизма ЖК при различных заболеваниях сердца в исследование намеренно были включены пациенты со следующими диагнозами: ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, дилатационная кардиомиопатия, ишемическая кардиомиопатия, миокардит, аритмия.

Всем пациентам была проведена перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОЭКТ) с ^{99m}Tc -Технетрилом, ^{99m}Tc -Тетрофосмином, ^{199}Tl -Таллием в состоянии покоя, при необходимости выполнялась нагрузочная ОЭКТ миокарда. Внутривенно вводилось 370 МБк ^{99m}Tc -Технетрила/ ^{99m}Tc -Тетрофосмина. Исследование проводили через 1 час после инъекции РФП. Запись нативного сцинтиграфического изображения при проведении ОЭКТ миокарда с ^{199}Tl -Таллием выполняли через 15 мин после введения 185 МБк ^{199}Tl -хлорида на пике аденозиновой пробы и через три часа после его инъекции.

Всем обследуемым также была проведена метаболическая ОЭКТ миокарда с ^{123}I -Йодофеном в состоянии покоя. Исследование осуществляли только натощак или не ранее 3-х часов после легкого завтрака, через 20-30 мин после внутривенного введения 110 МБк ^{123}I -Йодофена и через 1,5-2 часа. Предварительно в течение 2-3 дней осуществлялась блокада щитовидной железы стабильным йодом.

Перфузионная и метаболическая ОЭКТ миокарда проводилась по двухдневному протоколу с интервалом 3-7 дней между исследованиями.

Сцинтиграфические исследования выполняли на томографической гамма-камере Омега-500 (Technicare, США-ФРГ) и гамма-камере «Форте» фирмы Philips.

Сбор информации осуществляли начиная с правой передней косо́й проекции (РАО-45°), в матрицу 64x64 пиксела с поворотом детектора гамма-камеры на 180° и радиусом вращения 35-40 см. Время экспозиции на одну проекцию составило 25-30 сек, общее число сканов – 31. Регистрацию изображений и обработку томограмм проводили с помощью пакета прикладных программ для гамма-камер.

Для оценки и интерпретации результатов методом обратного проецирования формировали 20-25 поперечных срезов сердца, после чего реконструировали сечения по длинной и короткой осям миокарда. Размеры дефектов перфузии (ДП) оценивали по пяти – шести сечениям по короткой оси сердца, выполненным в направлении от верхушки левого желудочка к базальной его части. На выбранных томограммах миокард разбивали на 16 сегментов и после определения максимального счета в каждом из них строили циркулярную диаграмму (полярную карту). Также выполняли визуальную оценку томографических срезов ЛЖ.

По перфузионным и метаболическим полярным картам всех обследованных пациентов, проводили сравнительный анализ уровня накопления перфузионного и метаболического агента в каждом сегменте, по отношению к максимальному сегменту данной полярной карты, показатели перфузии и метаболизма были сравнены между собой в соответствующих сегментах.

В качестве критериев оценки уровней накопления перфузионного и метаболического РФП применены критерии Таки J, где нормальный уровень накопления РФП от 70 – 100%, 1 степень снижения – 69-56%, 2 степень – 55-45%, 3 степень – 44-30%, 4 степень – 29-0%.

Сегменты были расценены как согласованные, если уровень накопления перфузионного и метаболического агентов находился в пределах одной градации или отличался не более чем на 10%. К категории несогласованных отнесены все сегменты, в которых уровень перфузии и метаболизма находился в разных градациях или различался более чем на 10%.

Результаты и обсуждение

После внутривенного введения препарата интактным крысам содержание ^{123}I -Йодофена в 1 мл крови на 5 минуте не превышало 1,2 % от введенной дозы, а к концу исследования составило 0,8 %. С первых минут после инъекции препарата отмечалась также высокая аккумуляция ^{123}I - Йодофена в миокарде и печени. Максимальное накопление РФП в сердце, наблюдаемое на 5 минуте эксперимента (5,7%), к 30 минуте снижалось до 5,1%. С этого момента эксперимента накопление индикатора в сердце начинало преобладать над таковым в печени, в результате чего индекс «миокард/печень» к 30 минуте составил 1,09 и находился на этом уровне до 60 минут. В печени на 5 минуте также отмечалось высокое содержание препарата - 7,9%, а к 30 минуте составило 4,7% от введенной дозы, что соответствует данным J. Kropp et.al. [10,11,12]. В легких на 5 минуте исследования определялось всего 2,3 % ^{123}I - Йодофена от введенной дозы, что указывает на возможность получения качественного сцинтиграфического изображения сердечной мышцы с оптимальным соотношением «миокард/легкие». В конце эксперимента (6 часов после инъекции) содержание РФП в легких составило 1,2 % от введенной активности.

Качество изображения сердца кролика при сцинтиграфии с ^{123}I - Йодофена становилось вполне приемлемым, начиная с 10 мин наблюдения. При этом оптимальным временем для записи сцинтиграмм явилась 30-ая минута исследования, когда накопление РФП в легких было на уровне фона.

Следует отметить, что возможность выполнения сцинтиграфического исследования сохранялась до 2 ч после инъекции ^{123}I - Йодофена.

Результаты радиометрии при исследовании функциональной пригодности препарата для оценки жизнеспособности ишемизированного миокарда представлены в таблице 2, из которой следует, что накопление РФП в перинфарктной зоне было в 1,5 раза выше, чем в области некроза ($p < 0,001$).

По данным К. Vyska et al. [13], существуют, как минимум, два патофизиологических механизма изменений метаболизма ЖК: нарушение их аккумуляции, ведущее к снижению в миокарде количества свободных ЖК, используемых для биоэнергетики, а также нарушения, приводящие к уменьшению способности миокардиальных клеток утилизировать эти ЖК. Авторы установили, что при коронарной ишемии нарушение аккумуляции ЖК тесно коррелируют со снижением элиминации этих соединений.

Логично утверждать, что в перинфарктной области процессы транспорта и окисления ЖК нарушены в меньшей степени по сравнению с зоной некроза. Это подтверждают и наши данные, полученные в настоящем эксперименте, что позволяет нам предполагать наличие в перинфарктной зоне жизнеспособного миокарда. Это предположение согласуется с мнением К.А. Brown, показавшего, что в участках постинфарктного кардиосклероза присутствуют как соединительнотканые элементы, так и жизнеспособные кардиомиоциты [9].

Следовательно, при восстановлении коронарного кровотока существует большая вероятность того, что в перинфарктной зоне произойдет восстановление биохимических процессов, свойственных нормальному миокарду.

Метаболическая ОЭКТ миокарда с ^{123}I -Йодофеном в покое была выполнена 18 пациентам. После внутривенного введения ^{123}I -Йодофен током крови доставлялся в ткани, где включался в обменные процессы, а затем радионуклидная метка выводилась кишечником и почками. Кривые активность/время над областью сердца, печени и легких отражают крайне медленный клиренс ^{123}I -Йодофена из миокарда после 20 мин наблюдения.

По перфузионным и метаболическим полярным картам всех обследованных пациентов, был проведен сравнительный анализ уровня накопления перфузионного и метаболического агента в каждом сегменте, по отношению к максимальному сегменту данной полярной карты, показатели перфузии и метаболизма были сравнены между собой в соответствующих сегментах.

При сравнении полярных карт каждого пациента нами были обнаружены как согласованные, так и не согласованные дефекты накопления РФП.

По результатам перфузионной сцинтиграфии у пациентов без инфаркта миокарда выявлялся дефект накопления РФП, что свидетельствовало о наличии ишемии миокарда ЛЖ. При исследовании с ^{123}I -Йодофеном на ранних сцинтиграммах имел место дефект

накопления препарата в области нарушенного кровоснабжения, но через 90 минут после инъекции ^{123}I -Йодофена, происходит захват РФП в данной области. Это свидетельствовало о том, что в ишемизированном миокарде страдает бета-окисление ЖК.

У пациентов со стабильными дефектами перфузии при проведении скintiграфии с ^{123}I -Йодофеном на предмет выявления жизнеспособного миокарда нами было обнаружено, что в области стабильного дефекта перфузии не происходит накопление ^{123}I -Йодофена, это свидетельствовало о выраженном угнетении бета-окисления ЖК в данных областях миокарда.

Таким образом, биологическое поведение ^{123}I -Йодофена характеризуется достаточно выраженной аккумуляцией РФП в сердце (по данным эксперимента на крысах). В эксперименте на кроликах была получена качественная скintiграмма сердца животного, что позволяет проводить его наружную детекцию. При скintiграфическом исследовании по уровню накопления ^{123}I -Йодофена в сердце можно судить об уровне активности β -окисления жирных кислот в интактных и ишемизированных участках миокарда. Томоскintiграфия с ^{123}I -Йодофеном позволяет судить о наличии жизнеспособного миокарда, но при этом необходима комплексная оценка и перфузии и метаболизма.

EVALUATION OF OPPORTUNITIES OF SCINTIGRAPHY WITH 1231-IODOFEN IN RESEARCH OF DISORDERS OF CARDIAC MUSCLE METABOLISM

S.M. Minin

Tomsk cardiological center

18 patients (20-65 years old) were included in investigation. Perfusive one-photon emissive computer tomography of myocardium with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tehnetril, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrophosmin, $^{199\text{m}}\text{Tl}$ in rest state was done. In accordance with ^{123}I -Iodofen accumulation in heart we can think about level of activity β -oxidation of fatty acid in intact and ischemic parts of myocardium.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. и др. Стволовые клетки и их применение для регенерации миокарда // Сердеч. недостаточность. – 2003. – №4. – С.168 – 173.
2. Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Ющук Е.Н. с соавт. Гибернирующий миокард и процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка // Сердеч. недостаточность. – 2001. – № 2. – С.180-186.
3. Заплатников К., Менцель К, Деберт Н. с соавт. Позитронно-эмиссионная томография с использованием $^{18\text{F}}$ -фтордезоксиглюкозы в кардиологической диагностике // Кардиология. – 2005. – №2. – С. 90-99.

4. Саидова М.А. Современные методы диагностики жизнеспособного миокарда // Кардиология. – 2005. – №9. – С.47-54.
5. Shinoni S., Frangogiannis G., Aggeli C.J., et al. Identification of hibernating myocardium with quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography // Circulation. – 2002. – Vol. 107. – P.538-544.
6. Bing R.J. The metabolism of the heart // Harvey Lect. –1954. –Vol. 55. – P. 27–70.
7. Evans J.R., Gunton R.W., Baker R.G. et al Use of radioiodinated fatty acids for photoscans of the heart // Circulation. –1965. –Vol. 16. –P. 1–10.
8. Dreyfuss F., Hochman A., Ben–Porath M. Uptake of radioiodine by the infarcted heart // Isr. Med. J. –1958. – Vol. 17. – P. 219.
9. Brown K.A. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging // Circulation - 1991. – Vol. 83. – P.363-81.
10. Kropp J., Ambrose K.R., Knapp F.F. et al. Incorporation of radioiodinated IPPA and BMIPP fatty acid analogues into complex lipids from isolated rat hearts // Nucl. Med. Biol. – 1992. –Vol. 19. – P. 283-288.
11. Kropp J., Knapp F.F. Jr., Assman T et al. Metabolites of IPPA., BMIPP and DMIPP fatty acids in rat hearts. A quantitative HPLC study // In: Nuclear medicine - state of the an in Europe. Proceedings of the European Nuclear Medicine Congress. Stuttgart New York: Schattalier, 1991. – P. 109-11.
12. Nishimura T., Sago M., Kihara K., et al. Fatty acid myocardial imaging using ¹²³I-ω-methyl-iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP): comparison of myocardial perfusion and fatty acid utilization in canine myocardial infarction (occlusion and reperfusion model) // Eur. J. Nucl. Med. – 1989. – Vol. 15. – P. 341-345.
13. Feinendegen LE; Vyska K; Freundlieb C et al. Non-invasive analysis of metabolic reactions in body tissues, the case of myocardial fatty acids // Eur. J. Nucl. Med. – 1981. – Vol. 6, N5. – P. 191-200.