

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616-079.2

РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ю.Б. Лишманов¹, В.И. Чернов¹, Н.Г. Кривоногов¹, И.Ю. Ефимова¹, Ж.В. Веснина¹, К.В. Завадовский¹,
С.М. Минин¹, С.И. Сазонова¹, В.С. Скуридин², А.Н. Панькова¹, В.В. Саушкин¹,
Ю.Н. Ильюшенкова¹, Н.Ю. Ефимова¹

¹НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

²ГОУ ВПО Национальный исследовательский Томский политехнический университет

E-mail: chernov@cardio.tsu.ru

RADIONUCLIDE RESEARCH METHODS IN DIAGNOSTICS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Yu.B. Lishmanov¹, V.I. Chernov¹, N.G. Krivonogov¹, I.Yu. Efimova¹, J.V. Vesnina¹, K.V. Zavodovskiy¹, S.M. Minin¹,
S.I. Sazonova¹, V.S. Skuridin², A.N. Pankova¹, V.V. Saushkin¹, Yu.N. Ilyushenkova¹, N.Yu. Efimova

¹Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

²National Research Polytechnic University, Tomsk

В настоящей статье изложены основные этапы становления ядерной кардиологии в мире и в России, отличительные особенности этого вида медицинской визуализации. Отличительной чертой методов ядерной кардиологии является их функциональность. Не обладая высоким пространственным разрешением, сцинтиграммы отражают физиологические и патофизиологические изменения, происходящие в организме. Это достигается за счет использования радиофармпрепаратов, способных накапливаться в определенных морфологических структурах или отражать динамику протекающих в органе физиологических или биохимических процессов. Приводится история становления ядерной медицины в Томском НИИ кардиологии. Приведены основные направления научной деятельности лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии СО РАМН. Эти направления включают: разработку и апробацию новых радиофармпрепаратов; разработку методов радиоизотопной диагностики воспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы; оценку функционального состояния правых отделов сердца при тромбоэмболии ветвей легочной артерии и желудочковой аритмии; изучение роли церебральной перфузии в развитии когнитивной дисфункции у кардиологических больных; применение вентилиционно-перфузионной пульмоноскintiграфии в дифференциальной диагностике ограниченных инфильтративных процессов в легких; использование радионуклидных методов исследования в изучении кардио-ренального континуума.

Ключевые слова: ядерная кардиология, радионуклидные методы диагностики, сердечно-сосудистая система, радиофармпрепараты.

The present article contains basic stages of nuclear cardiology development in Russia and in the whole world, distinctive features of this kind of medical visualization. The distinctive feature of nuclear cardiology methods is their functionality. Not having high spatial resolution, scintigrams reflect physiological and pathophysiological changes, happening in an organism. It becomes possible when using radiopharmaceuticals, which are able to accumulate in the specific morphological structures and reflect the dynamics of physiological and biochemical processes happening in human body. The history of nuclear medicine development in Tomsk Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences is given in the article. Basic directions of scientific activity of laboratory of radionuclide research methods of Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences are provided. These directions include: development and testing of new radiopharmaceuticals; development of radioisotope diagnostic techniques in revealing inflammatory diseases of cardiovascular system; assessment of pulmonary heart functional state during thrombembolia of pulmonary artery branches and ventricular arrhythmia; study of the role of cerebral perfusion in the development of cognitive function in cardiologic patients; the usage of ventilation-perfusion scintigraphy in differential diagnostics of circumscribed_infiltrative processes in lungs; the usage of radionuclide research methods in the study of cardio-renal continuum.

Key words: nuclear cardiology, radionuclide diagnostic techniques, cardiovascular system, radiopharmaceuticals.

Методы радионуклидной индикации были впервые использованы в клинической практике в 1927 г., когда Blumgart и Weiss применили газ радон для оценки гемодинамики при сердечной недостаточности. Именно этот год можно считать датой рождения новой дисциплины – ядерной кардиологии. С тех пор радиоизотопная диагностика активно используется во многих кардиологических клиниках и по своей значимости не уступает таким современным методам инструментального исследования, как эхокардиография, рентгеноконтрастная ангиография, магнитно-резонансная томография и др.

Отличительной чертой методов ядерной кардиологии является их функциональность. Не обладая столь высоким пространственным разрешением, как изображения, получаемые с помощью вышеперечисленных “анатомических” методик, сцинтиграммы отражают физиологические и патофизиологические изменения, происходящие в организме. Это достигается за счет использования радиофармпрепаратов, способных накапливаться в определенных морфологических структурах или отражать динамику протекающих в органе физиологических или биохимических процессов.

В России ядерная кардиология сконцентрирована в Москве, Санкт-Петербурге и Томске. При этом в полумиллионном Томске нам удастся выполнять 4 тыс. сцинтиграфических исследований сердца в год, что в 3–4 раза выше среднеевропейского уровня. Секрет успехов томичей определяется, прежде всего, тесным взаимодействием НИИ ядерной физики ТПУ и НИИ кардиологии СО РАМН. Еще в 1988 г. здесь был разработан уникальный радиофармпрепарат хлорид ^{199}Tl -галлия, который выгодно отличается от традиционного для мировой ядерной кардиологии галлия-201 ($T_{1/2}=72$ ч) коротким периодом полураспада ($T_{1/2}=7,4$ ч), а следовательно, существенно более низким уровнем облучения пациента при его введении. Более того, ^{199}Tl может быть получен по безотходной технологии на циклотроне средней мощности (Р-7М), что позволяет более чем в два раза, по сравнению с ^{201}Tl , уменьшить стоимость диагностической дозы. Путь от экспериментальных исследований до клинического применения новый радиофармпрепарат прошел в те годы за рекордно короткое время – уже в 1989 г. было начато его серийное получение. Затем производство диагностических нуклидов было расширено – на исследовательском реакторе ИРТ-Т был установлен экстракционный генератор технеция-99м, который обеспечил пертехнетатом Na^+ все подразделения радионуклидной диагностики города, а с 2004 г. начат выпуск абсорбционных генераторов $^{99\text{m}}\text{Tc}$. На сегодняшний день это единственное производство РФП в России, которое отвечает требованиям ОСТ 42-510-98 (GMP) и позволяет обеспечить потребность в технеции всех радиодиагностических лабораторий Сибири.

Основные направления работы в настоящее время:

- разработка и апробация новых радиофармпрепаратов [1–3];
- разработка методов радиоизотопной диагностики воспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы [4];
- оценка функционального состояния правых отделов

сердца при тромбоэмболии ветвей легочной артерии и желудочковой аритмии [5, 6];

- изучение роли церебральной перфузии в развитии когнитивной дисфункции у кардиологических больных [7–9];
- применение вентилиционно-перфузионной пульмоносцинтиграфии в дифференциальной диагностике ограниченных инфильтративных процессов в легких [10];
- использование радионуклидных методов исследования в изучении кардио-ренального континуума [11, 12].

Разработка и апробация новых радиофармпрепаратов

В последние годы в лаборатории совместно с НИИ ЯФ ТПУ выполнялись научные исследования по созданию радиофармпрепаратов ^{123}I -15-(*n*-йодфенил)-3-*R,S*-метилпентадекановой кислоты (^{123}I -ФМПДК) для оценки метаболизма миокарда, “Мета йодбензил-гуанедина (МИБГ), ^{123}I ” – для визуализации симпатической иннервации миокарда и “Цифрофлоксацина, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ” – маркера инфекционного воспаления.

Жирные кислоты (ЖК) являются одним из основных источников энергии в кардиомиоцитах. Использование их в качестве энергетического субстрата позволяет кардиомиоцитам продуцировать аденозинтрифосфат (АТФ) в количествах, достаточных для удовлетворения высоких энергетических потребностей миокарда. Окисление ЖК обеспечивает образование 60–70% всего АТФ, образующегося в кардиомиоцитах.

На сегодняшний день разработана методика радиохимического синтеза и аналитического контроля качества радиофармпрепарата ^{123}I -ФМПДК на основе ^{123}I , выделенного из облученных дейтронами мишеней, обогащенных ^{122}Te . Эта методика обеспечивает воспроизводимость технологического получения и стабильность РФП в течение его срока годности. В экспериментальных исследованиях показано, что максимальная аккумуляция ^{123}I -ФМПДК в сердце (4–5% от введенной дозы) достигается через 5 мин после внутривенного введения РФП и, благодаря замедленному метаболизму данного РФП, сохраняется на уровне, достаточном для визуализации миокарда, в течение 120 мин. Доказано, что сцинтиграфическое исследование с применением ^{123}I -ФМПДК позволяет дифференцировать зоны интактного, ишемизированного и некротизированного миокарда. Кроме того, установлено, что исследуемый РФП безопасен при внутривенном введении лабораторным животным.

Мета йодбензил-гуанидин – это аналог нейротрансмиттера симпатической нервной системы – норадреналина [13]. Наиболее значимое отличие МИБГ от норадреналина заключается в том, что он не связывается с постсинаптическими адренорецепторами, то есть не является биологически активным агентом. Кроме того, важной особенностью МИБГ является тот факт, что он не метаболизируется катехол-О-метилтрансферазой и моноамин-оксидазой [14], в связи с чем накапливается в нервных окончаниях в количестве, позволяющем получать качественные сцинтиграфические изображения.

Изначально МИБГ применяли для диагностики феохромоцитом. В дальнейшем его стали использовать для изображения нейробластом, медуллярной карциномы щитовидной железы, ретинобластомы, меланомы и карциномы бронхов, оценки состояния симпатической иннервации миокарда. Так как МИБГ является структурным аналогом норадреналина, он транспортируется из синаптической щели в окончание пресинаптического нейрона путем обратного захвата. Внутрь клетки МИБГ поступает в составе катехоламинсодержащих гранул посредством АТФ-зависимой протонной помпы (71%) и путем простой диффузии (29%).

Ранние (через 30 мин) скintiграфические изображения отражают оба механизма накопления МИБГ в клетке. Поздние (через 4 часа после инъекции РФП) – позволяют оценить только специфическую нейрональную аккумуляцию МИБГ. Дополнительным фактором получения качественного скintiфото является то, что клиренс индикатора из легких существенно превышает скорость его вымывания из сердца (41,6 и 29,9% соответственно).

В настоящее время разработана методика радиохимического синтеза и контроля качества ^{123}I -МИБГ, исследована его фармакокинетика в организме экспериментальных животных. Показано, что скintiграфическое исследование с применением ^{123}I -МИБГ позволяет оценить симпатическую иннервацию сердца. Доказано, что указанный РФП нетоксичен при внутривенном введении лабораторным животным.

Экспериментальное исследование “Ципрофлоксацина, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ” показало, что основным фактором, отрицательно влияющим на качество РФП, является коллоид олова, образующийся в результате гидролиза Sn(II) и Sn(IV) хлоридов, и поглощающий до 70% активности $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Снижение коллоидообразования путем изменения pH среды и за счет уменьшения концентрации Sn(II) в исходном реагенте повышает биодоступность РФП. Было установлено, что для физиологического распределения исследуемого РФП характерна преимущественная аккумуляция в почках и печени с последующим элиминированием мочевыводящей системой. “Ципрофлоксацин, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ” в малом количестве накапливается в органах средостения и костном мозге. Эта особенность открывает перспективы использования этого РФП в ортопедической, пульмонологической и кардиологической практике. Скintiграфические исследования на животных, инфицированных “*St. Aureus*”, показали диагностическую пригодность “Ципрофлоксацина, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ” для обнаружения воспалительных процессов. После внутривенной инъекции РФП селективно накапливается в очаге бактериального воспаления с интенсивностью, достаточной для получения качественных скintiграфических изображений. Введение 10-кратно завышенных диагностических доз РФП не вызывает структурных изменений со стороны периферической крови и функциональных нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной систем, свидетельствующих о наличии у данного РФП токсического действия.

Исследование возможностей радиоизотопной диагностики в выявлении воспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы

Выявление воспалительных заболеваний миокарда

является одной из наиболее сложных проблем кардиологии. Это связано с объективными и субъективными трудностями верификации диагноза при данных заболеваниях. Достаточно сказать, что клиническая симптоматика миокардита весьма сходна с другими формами некоронарогенной патологии сердца, а принятые на сегодняшний день лабораторно-инструментальные критерии его диагностики являются малоспецифичными. Считается, что окончательно диагноз миокардита может быть подтвержден только с помощью гистологического исследования материала, полученного путем эндомиокардиальной биопсии. Однако и эти данные могут значительно варьировать в зависимости от того, из какого участка сердца был взят материал для исследования. В связи с этим доказательное значение имеют лишь позитивные результаты микроскопии биопсийного материала. Одним из путей решения данной проблемы может служить использование методов ядерной медицины, которые являются неинвазивными и отражают патофизиологические изменения, происходящие в пораженном органе.

При миокардитах на скintiграммах, выполненных с использованием аутолейкоцитов, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО, как правило, визуализируются очаговые накопления РФП. Следует отметить, что анализ изображений осложнен проекционными наложениями радиоактивности от областей физиологического накопления РФП (красный костный мозг грудины и ребер) на излучение от очагов аккумуляции индикатора в сердце. Это, в свою очередь, может приводить к получению как “ложноположительных”, так и “ложноотрицательных результатов”. Проблемы с интерпретацией скintiграмм могут возникать также из-за проекционных наложений скintiляций внутрисердечного пула крови на изображения стенок левого желудочка. Избежать названных ошибок удастся путем совмещения скintiграмм, полученных при использовании “меченых лейкоцитов”, и РФП для оценки перфузии миокарда. Кроме того, необходимо проводить отсроченную запись изображений, через 16–18 часов после введения РФП, когда визуализация внутрисердечного пула крови становится минимальной.

Необходимо отметить, что метод наиболее чувствителен в острой стадии процесса. Причинами ложноотрицательных результатов могут являться: более выраженные альтеративные и пролиферативные процессы по сравнению с экссудативными, в частности при хронических миокардитах. Метод рационально использовать при подозрении на малосимптомный миокардит, а также для дифференциальной диагностики миокардита с ИБС и некоронарогенными патологическими процессами в сердечной мышце.

Оценка функционального состояния правых отделов сердца при тромбоэмболии ветвей легочной артерии и желудочковой аритмии

Оценка функционального состояния правого желудочка (ПЖ) является одним из ключевых звеньев в алгоритме обследования пациентов с кардиореспираторными заболеваниями. В частности, выраженность дисфункции ПЖ при тромбоэмболии ветвей легочной артерии (ТЭЛА) достоверно коррелирует с показателем внутригоспитальной летальности [15], что позволяет использо-

вать информацию о сократимости ПЖ в качестве прогностического критерия выживаемости пациента. Неинвазивная идентификация фокусов эктопической активности при правожелудочковых аритмиях (ЖА) используется кардиологами в процессе выбора и планирования лечения [16].

У пациентов с ТЭЛА по отношению к лицам из группы сравнения отмечались достоверно более низкие показатели конечно-систолического, ударного объемов, фракции выброса правого желудочка. Максимальная скорость изгнания, наполнения и средняя скорость наполнения за 1/3 диастолы у пациентов с ТЭЛА также были достоверно более низкими, чем в группе сравнения. Известно, что причиной ухудшения сократительной функции правого желудочка при ТЭЛА является повышение давления в системе а. pulmonalis [17]. Следовательно, в качестве причины уменьшения пиковой скорости изгнания и наполнения ПЖ можно предположить увеличение постнагрузки на него, а также повышение конечно-диастолического давления. У пациентов с ТЭЛА заметно позже по отношению к группе сравнения наступал момент максимального поступления крови в ПЖ, о чем свидетельствует достоверно более высокое значение времени максимума его наполнения. Скорее всего, это обусловлено тем, что в наполнение желудочков у данной категории больных основной вклад вносит систола предсердий (фаза медленного наполнения), а не градиент давления между предсердием и желудочком (фаза быстрого наполнения).

Нами не было выявлено достоверной корреляционной зависимости между количеством гипоперфузируемых легочных сегментов (в среднем $4,1 \pm 2,3$) и степенью нарушения сократимости правых отделов сердца (результаты не отражены в таблице). По мнению ряда авторов [18–21], этот феномен может быть связан с развитием сопутствующей вазоконстрикции той части легочных артериол, которые не подверглись эмболизации. Еще одним фактором развития дисфункции ПЖ у пациентов с ТЭЛА является рефлекторная одышка, которая усугубляет гипоксию, что приводит к усилению спазма легочных артерий [23].

При желудочковых аритмиях у пациентов с наличием множественных зон асинхронного сокращения миокарда (АСМ) дисперсия показателей времени сокращения правого желудочка была достоверно более высокой, чем в группе пациентов с единичными зонами АСМ, что выразилось увеличением показателя внутрижелудочковой диссинхронии.

Совпадение участков эктопической активности, зарегистрированных при электрофизиологическом исследовании, и зон АСМ, выявленных в процессе радионуклидного исследования, имело место в 83,3% случаев. В 33,3% случаев в процессе ЭФИ определялись эктопические очаги биоэлектрической активности, расположенные только в левом желудочке. Иными словами, у детей с ЖА контрастная гетерогенность миокарда правого желудочка в ряде случаев может регистрироваться на фоне его неизменной электрофизиологии. Вероятно, это связано с анатомической близостью эктопического очага возбуждения, локализованного в левом желудочке, к правым

отделам сердца [24, 25].

Таким образом, результаты настоящей работы показывают целесообразность включения радионуклидной томоэнцефалографии в алгоритм оценки функционального состояния правого желудочка при тромбоэмболии ветвей легочной артерии и желудочковых аритмиях. Указанный неинвазивный метод позволяет с высокой воспроизводимостью определять объемные показатели правого желудочка, его фракцию выброса, скоростные показатели изгнания и наполнения, соотношение фаз быстрого и медленного наполнения, а также внутрижелудочковую диссинхронию.

Изучение роли церебральной перфузии в развитии когнитивной дисфункции у кардиологических больных

Состояние когнитивной функции и перфузии головного мозга было изучено у больных артериальной гипертензией (АГ), метаболическим синдромом (МС), фибрилляцией предсердий (ФП) и у пациентов с коронарным атеросклерозом в динамике аортокоронарного шунтирования (АКШ). В результате проведенных исследований оказалось, что у всех больных сердечно-сосудистой патологией в основе нейрокогнитивной дисфункции лежит нарушение церебральной перфузии. Однако этиология этих нарушений зависит от нозологической формы заболевания. Так, у пациентов с АГ имеется диффузное поражение глубинных отделов белого вещества и базальных ганглиев (субкортикальная лейкоэнцефалопатия), что приводит к нарушению связи лобных долей и подкорковых структур [26]. Кроме того, на церебральный кровоток у больных АГ и МС влияют дисбаланс механизмов регуляции сосудистого тонуса, морфологические изменения прекапиллярных резистивных сосудов, а также разрежение микрососудистой сети [27–29]. У пациентов с ФП снижение регионального мозгового кровотока обусловлено, прежде всего, нарушением центральной гемодинамики (уменьшение фракции выброса, минутного и ударного объема крови). У лиц, перенесших АКШ, главной причиной нарушения церебральной перфузии является микроэмболия сосудов головного мозга, связанная со специфическими хирургическими и перфузионными манипуляциями (канюляция крупных сосудов, работа аппарата ИК и, особенно, наложение и снятие зажима с аорты [30, 31]. Источниками микроэмболии сосудов мозга при кардиохирургических операциях становятся, как правило, агрегаты тромбоцитов, воздух, твердые частицы, липидные капли, белковые частицы, фрагменты кальцифицированных атеросклеротических бляшек из восходящей аорты. Проведение операции на работающем сердце позволяет избежать эмболии, связанной с канюляцией и деканюляцией аорты, а также образованием воздуха и микрочастиц в аппарате ИК, что предупреждает нарушение церебральной перфузии и сохраняет когнитивную функцию пациентов.

Применение вентиляционно-перфузионной пульмоносцинтиграфии в дифференциальной диагностике ограниченных инфильтративных процессов в легких

Проблемы диагностики ограниченных инфильтративных процессов в легких обусловлены схожестью их клинической симптоматики и, зачастую, неопределенностью рентгенологических изменений на ранних этапах диаг-

ностического поиска. Наиболее распространенными заболеваниями, протекающими с ограниченной инфильтративной симптоматикой, являются внебольничная пневмония (ВП), инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ), рак легкого (РЛ) и тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА) [32–34]. Весьма перспективным в дифференциальной диагностике указанных заболеваний представляется использование методов радионуклидной индикации, которые позволяют на молекулярном уровне оценить патологические изменения как вентиляции, так и перфузии легких.

Результаты проведенных исследований показали, что для ВП, ТЭЛА и РЛ характерным является преобладание микроциркуляторных нарушений над вентиляционными на стороне поражения, более выраженные при РЛ. Преобладание вентиляционных нарушений наблюдалось при ИТЛ. Основные различия при синдромосходной патологии легких касались альвеолярно-капиллярной проницаемости (АКП) ингалированного радиофармпрепарата. Так, для ВП характерным является повышение АКП как в пораженном, так и в интактном легком с первых минут исследования; при РЛ – замедление альвеолярно-капиллярного клиренса РФП в пораженном легком относительно контралатеральной стороны; при ИТЛ – двустороннее повышение альвеолярно-капиллярной проницаемости через 10 мин после окончания ингаляции радиоаэрозоля; для односторонней немассивной ТЭЛА – нормальный или замедленный клиренс РФП с обеих сторон.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что оценка основных сцинтиграфических показателей вентиляционно-перфузионной пульмоносцинтиграфии позволяет расширить возможности дифференциальной диагностики ограниченных инфильтративных процессов в легких у больных с неопределенной клинико-рентгенологической симптоматикой.

Использование радионуклидных методов исследования в изучении кардио-ренального континуума

Проблема “кардио-ренального континуума” в последнее время привлекает все большее внимание со стороны исследователей и практических врачей. Существует достаточно большое число научных исследований, доказывающих, что даже умеренное нарушение функции почек приводит к достоверному увеличению частоты развития ишемической болезни сердца [35]. В то же время, рядом авторов отмечено, что развитие прогрессирующей почечной дисфункции является частым осложнением ХСН [11, 36, 37]. По данным McAlister F.A. с соавт. [37], более чем в 50% случаев у пациентов с сердечной недостаточностью имеется нарушение функции почек. Согласно нашим данным, с помощью радионуклидной рено-сцинтиграфии нарушения функциональной активности почек были выявлены у подавляющего числа (73%) обследованных пациентов с недостаточностью кровообращения (НК). При этом хронические заболевания почек в анамнезе имели лишь 13,5% больных [11]. По результатам радиокардиопульмонографии у обследованных нами пациентов имело место нарушение большинства гемодинамических показателей (уменьшение средних значений МО, СИ, УИ и КЭЦ). При этом снижение минутного объема сердца ниже нормальных значений выявлено у 27 (73%) из 37 пациентов, ударного индекса – у 29 (78%)

человек.

С помощью пошагового регрессионного анализа нами была установлена прямая корреляционная зависимость нарушений ренальной фильтрации и эвакуации от снижения минутного объема сердца, сердечного индекса и коэффициента эффективности циркуляции, что позволяет рассматривать снижение сердечного выброса у больных с НК одним из ведущих факторов патогенеза ренальной дисфункции. Была также выявлена обратная связь между нарушением легочной циркуляции, с одной стороны, и снижением фильтрационной способности почек, с другой.

Литература

1. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., Кривоногов Н.Г. и др. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с $^{119}\text{Тl}$ -хлоридом в эксперименте // Медицинская радиология. – 1988. – № 3. – С. 13–16.
2. Чернов В.И., Кривоногов Н.Г., Лишманов Ю.Б. и др. $^{119}\text{Тl}$ -хлорид в оценке перфузии миокарда в эксперименте. Сообщение 2 // Медицинская радиология. – 1989. – № 2. – С. 7–10.
3. Чернов В.И., Макарова Е.В., Кривоногов Н.Г. и др. Экспериментальные исследования радиофармпрепарата на основе ^{123}I // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, прил. 1. – С. 45–47.
4. Лишманов Ю.Б., Сазонова С.И., Чернов В.И. и др. Сцинтиграфическая диагностика воспалительных поражений сердца // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2004. – Т. 49, № 2. – С. 25–29.
5. Завадовский К.В., Панькова А.Н. Сцинтиграфическая оценка дисфункции правого желудочка у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии // Медицинская визуализация. – 2009. – Т. 3. – С. 24–30.
6. Завадовский К.В., Лишманов Ю.Б. Диагностические возможности сцинтиграфии правого желудочка сердца // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2010. – Т. 55, № 1. – С. 45–51.
7. Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова И.Ю. и др. Механизмы развития когнитивной дисфункции у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий // Сиб. мед. журн. (Томск) – 2009. – Т. 24, № 4, вып. 2. – С. 36–40.
8. Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова И.Ю. и др. Нейрокогнитивная дисфункция и состояние мозгового кровообращения у больных артериальной гипертензией, возможности медикаментозной коррекции // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – № 11. – С. 10–15.
9. Чернов В.И., Ефимова Н.Ю., Ефимова И.Ю. и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО в оценке механизмов и прогнозе церебральных осложнений коронарного шунтирования // Клиническая физиология кровообращения. – 2007. – № 3. – С. 50–55.
10. Кривоногов Н.Г., Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В. и др. Сцинтиграфическая характеристика нарушения легочной вентиляции и перфузии у больных с инфильтративным туберкулезом легких // Сиб. мед. журн. (Томск) – 2008. – № 5. – С. 34–38.
11. Веснина Ж.В., Пекарская М.В., Павлюкова Е.Н. и др. Радионуклидные методы в оценке взаимосвязи нарушений центральной гемодинамики и функциональной активности почек у больных с недостаточностью кровообращения // Сердечная недостаточность. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 170–174.
12. Веснина Ж.В., Арсеньева Ю.А., Лишманов Ю.Б. Радионуклидные методы диагностики в оценке взаимосвязи между функцией сердечно-сосудистой системы и почек у больных,

- перенесших реваскуляризацию миокарда // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2008. – № 14 (4). – С. 61–67.
13. Wieland D.M., Swanson D.P., Brown L.E., Beierwalters W.H. Imaging the adrenal medulla with an I-131-labeled anti-adrenergic agent // *J. Nucl. Med.* – 1979. – No. 20. – P. 155–158.
 14. Wieland D.M., Brown L.E., Rogers W.L. et al. Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog // *J. Nucl. Med.* – 1981. – No. 22. – P. 22–31.
 15. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353, No. 9162. – P. 1386–1389.
 16. Weismuller P., Clausen M., Weller R. et al. Non-invasive three-dimensional localisation of arrhythmogenic foci in Wolff-Parkinson-White syndrome and in ventricular tachycardia by radionuclide ventriculography: phase analysis of double-angulated integrated single photon emission computed tomography (SPECT) // *Br. Heart J.* – 1993. – Vol. 69, No. 3. – P. 201–210.
 17. Уэйр Е.К., Ривс Дж.Т. Физиология и патофизиология легочных сосудов / пер. с англ. – М.: Медицина, 1995. – 672 р.
 18. Bresser P., Fedullo P.F., Auger W.R. et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 23, No. 4. – P. 595–600.
 19. Chemla D., Castelain V., Herve P., Lecarpentier Y. et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 20, No. 5. – P. 1314–1331.
 20. Endrys J., Hayat N., Cherian G. Comparison of bronchopulmonary collaterals and collateral blood flow in patients with chronic thromboembolic and primary pulmonary hypertension // *Heart*. – 1997. – Vol. 78, No. 2. – P. 171–176.
 21. Said S.I. Mediators and modulators of pulmonary arterial hypertension // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2006. – Vol. 291, No. 4. – P. 547–58.
 22. Stratmann G., Gregory G.A. Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 97, No. 2. – P. 341–354.
 23. Azarian R., Wartski M., Collignon M.A. et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism // *J. Nucl. Med.* – 1997. – Vol. 38, No. 6. – P. 980–983.
 24. Ревитшвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Снегур Р.Ю. и др. Алгоритм топической диагностики правожелудочковых аритмий // *Вестник аритмологии*. – 2006. – № 46. – С. 5–11.
 25. Eguchi M., Tsuchihashi K., Nakata T., et al. Right ventricular abnormalities assessed by myocardial single-photon emission computed tomography using technetium-^{99m}Tc-sestamibi/tetrofosmin in right ventricle-originated ventricular tachyarrhythmias // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – No. 36. – P. 1767–1773.
 26. Остроумова О.Д., Боброва Т.А. Когнитивные нарушения и деменция: возможности терапии препаратом Актовегин // *Сердце*. – 2003. – Т. 2, № 4. – P. 210–214.
 27. Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R. et al. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, No. 6. – P. 735–740.
 28. Vicaute E. Hypertension and microcirculation: an overview of experimental studies // *Medicographia*. – 1999. – No. 21. – P. 34–40.
 29. Struijker Boudier H.A.J., Le Noble J.L.M.L., Messing M.W.J. et al. The microcirculation and hypertension // *J. Hypertens.* – 1992. – No. 10, suppl. 7. – P. 147–156.
 30. Barbut D., Hinton R.B., Szatrowski T.P. et al. Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal // *Stroke*. – 1994. – Vol. 25. – P. 2398–2402.
 31. Pugsley W., Klinger L., Paschalis C. et al. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning // *Stroke*. – 1994. – No. 25. – P. 1393–1399.
 32. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. Россия. – М., 2003. – 67 с.
 33. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких // *Consilium Medicum*. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 176–181.
 34. Яковлев В.Б. Тромбоэмболия легочной артерии в многопрофильном клиническом стационаре (распространенность, диагностика, лечение, организация специализированной медицинской помощи) : автореф. дис.... докт. мед. наук. – М., 1995. – 40 с.
 35. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, No. 17. – P. 2154–2169.
 36. Kos T., Pacher R., Wimmer A. et al. Relationship between kidney function, hemodynamic variables and circulating big endothelin levels in patients with severe refractory heart failure // *Wien Klin Wochenschr.* – 1998. – Vol. 110, No. 3. – P. 89–95.
 37. McAlister F.A., Ezekowitz J., Tonelli M. et al. Renal insufficiency and heart failure // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 1004–1009.

Поступила 15.04.2010