РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

М.Н. Вахромеева, А.Ю. Вахрамеева
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова

УДК 616.127: 616-073.75

Проанализированы возможности радионуклидных методов исследования – ЭКГ-синхронизированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии в оценке жизнеспособности миокарда и дифференциальной диагностике характера его поражения. На основании литературных данных обоснованы преимущества этих видов исследования по сравнению с другими современными методами визуализации перфузии, сократительной способности и метаболизма миокарда ЛЖ при отборе и планировании пациентов ИБС с неоперабельным поражением коронарных сосудов на хирургическое лечение с применением альтернативных технологий, направленных на улучшение регионарной перфузии миокарда за счет неоангиогенеза. Показано, что стандартизованный подход комплексного анализа перфузии и функции миокарда, заложеный в основу обработки сцинтиграфических изображений при ЭКГ-синхронизированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии позволяет оценить динамику кровотока на уровне микроциркуляции именно в областях миокарда, где была выполнена «адресная» реваскуляризация, что позволяет оценить ее эффективность и изучить механизмы современных альтернативных технологий, разрабатываемых для лечения больных ИБС.

Ключевые слова: жизнеспособность миокарда, гибернация, станнирование.

RADIONUCLIDE METHODS IN ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF ALTERNATIVE TECHNOLOGIES OF MYOCARDIAL REVASCULIZATION

M.N. Vakhromeeva, A.Yu. Vakhrameeva

The work involves analysis of the possibilities of radionuclide research methods – ECG-synchronized single-photon emission computerized imaging and positron emission imaging in assessment of the myocardium viability and differential diagnostics of the character of its affection. The literature data provide the basis for substantiation of the advantages of these kinds of the research compared to other modern methods of perfusion visualization, contractility and metabolism of the left ventricle myocardium in selecting and planning patients with coronary disease with inoperable affection of coronary vessels for operative therapy with application of alternative technologies aimed at improvement of the regional myocardial perfusion through neoangiogenesis. It has been shown that the standardized approach of complex analysis of perfusion and myocardial function forming the basis for scintigraphic images processing in ECG-synchronized single-photon emission computerized imaging allows to evaluate the dynamics of the bloodstream at the microcirculation level in the myocardial areas where «address» revascularization was performed, which allows to assess its effectiveness and to study the mechanisms of modern alternative technologies developed for treatment of patients with CHD.

Keywords: Myocardium viability, hibernation, scanning.

Альтернативные методы реваскуляризации миокарда являются перспективными и многообещающими методами лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), применение которых становится особенно привлекательным у пациентов с неоперабельным (no-option) поражением коронарных сосудов. Этот контингент больных ИБС представляет собой одну из самых тяжелых групп, эффективность лечения которой на сегодняшний день остается очень низкой.

Такие пациенты являются кандидатами на альтернативную стратегию реваскуляризации миокарда к которой относят трансмиокардиальную лазерную реваскуляризацию (ТМЛР), терапевтический ангиогенез и применение стволовых клеток [4, 17, 22, 19]. В основе всех этих методов лежит концепция стимулирования развития новых сосудов в области ишемии. На сегодняшний день степень разработанности этих методов неодинакова. Если эффективность ТМЛР в клиниках, имеющих достаточный опыт, уже доказана [2, 1, 5, 18, 15], то последние два метода все еще находятся в стадии преклинических испытаний.

Одним из основных критериев отбора пациентов на данные процедуры является наличие жизнеспособного, но ишемически скомпрометированного миокарда в зоне, кровоснабжаемой коронарной артерией, признанной непригодной для шунтирования (по результатам коронарографии). Для этих целей в большинстве клиник опираются на данные стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) и радионуклидных методов исследования, и по большому счету эти методики вполне сопоставимы [20, 16]. Однако, поскольку все эти технологии направлены на улучшение перфузии миокарда посредством неоангиогенеза, то ясно, что и оценивать эффект реваскуляризации предпочтительнее методами, рассчитанными на изучение микроциркуляции миокарда и функционального резерва перфузии.

Не случайно в литературе практически отсутствуют рандомизированные исследования по оценке результатов реваскуляризации миокарда с использованием альтернативных подходов, в частности, трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации, с помощью стресс-эхокардиографии, которая, несмотря на высокую диагностическую ценность в плане выявления жизнеспособного миокарда, все же в большей степени является маркером контрактильного резерва и позволяет лишь опосредованно судить о состоянии перфузии миокарда [2].

Решение этих задач возможно с помощью радионуклидных методов исследования. Высокая чувствительность и специфичность этих методов в диагностике

нарушений коронарного кровотока, достаточная объективность и воспроизводимость получаемых результатов позволяют с успехом их использовать, как для оценки перфузии и выявления жизнеспособного миокарда с детализацией характера его поражения на дооперационном этапе, так и для проведения динамического контроля после лечения. Такая оценка данных позволяет не только раскрыть некоторые тонкие механизмы, объясняющие эффективность той или иной хирургической процедуры, но и в целом обосновать комплексную стратегию лечения больных ИБС.

Основным методом, позволяющим оценить перфузию миокарда, на сегодняшний день является однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), которая зарекомендовала себя, как высокочувствительный и специфичный метод в диагностике коронарного атеросклероза и оценке жизнеспособности миокарда. Синхронизация записи ОФЭКТ с электрокардиограммой пациента (метод синхро-ОФЭКТ) позволяет без дополнительных временных и финансовых затрат, не увеличивая лучевую нагрузку на пациента, получить целый комплекс диагностической информации относительно не только показателей перфузии миокарда, но и параметров сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), в том числе: конечно-систолический и конечно-диастолический объемы, общую фракцию выброса, кинетику и регионарное систолическое утолщение стенки ЛЖ [13]. Такая одновременная комплексная оценка перфузии и контрактильной функции миокарда ЛЖ существенно повышает диагностические возможности и ценность исследования, как в диагностике стенозирующего поражения коронарных артерий, так и оценке жизнеспособности миокарда [7, 10, 2, 12, 14].

Для визуализации коронарной микроциркуляции с помощью ОФЭКТ и синхро-ОФЭКТ чаще всего используют препараты, меченые технецием (^{99m}Tc): ^{99m}Tc-МИБИ, ^{99m}Tc-тетрофосмин, ^{99m}Tc-тебороксим и их отечественный аналог – ^{99m}Tc-технетрил. Использование диагностических комплексов технеция, благодаря более высокой энергии излучения ^{99m}Tc (140 кэВ) по сравнению с «эталонным» радиофармпрепаратом (РФП) для визуализации перфузии миокарда 201Tl (68 кэВ), обеспечивает оптимально высокую статистику изображений, что позволяет значительно улучшить качество сцинтиграмм и уменьшить количество артефактов, связанных с ослаблением излучения радионуклида. Это существенно снижает частоту ложноположительных результатов и повышает специфичность перфузионной сцинтиграфии.

Информативность перфузионной сцинтиграфии существенно возрастает при сочетании ее с функциональными стресс-тестами, поскольку известно, что стенозирование венечного сосуда менее 75% не сопровождается значительным снижением коронарного кровотока в условиях функционального покоя. В этих случаях радионуклидная диагностика коронарной микроциркуляции может привести к получению ложноотрицательного результата. Из функциональных стресс-тестов используют пробы с физической нагрузкой на велоэргометре и тредмиле или пробы с фармакологической нагрузкой с дипиридамолом, аденозином и добутамином. Задачей всех стресс-тестов является определение степени уменьшения коронарного резерва в бассейне пораженной коронарной артерии. В процессе выполнения основных нагрузочных проб происходит увеличение потребности миокарда в кислороде и, как следствие – усиление миокардиального кровотока, более выраженное в условно интактных артериях.

Кроме того, расширение показаний к оперативному лечению больных ИБС, а также спектра хирургического пособия, особенно, с внедрением в клиническую практику альтернативных подходов реваскуляризации миокарда, наряду с оценкой перфузии миокарда в бассейне клинико-зависимой артерии, привело к поставке такой важной задачи, как дооперационное определение жизнеспособного миокарда у больных ИБС с дисфункцией левого желудочка. Поэтому, в последние годы патофизиологи, кардиологи и кардиохирурги проявляют повышенный интерес к проблеме диагностики и лечения нефункционирующего, но потенциально жизнеспособного миокарда у больных ИБС. Известно, что дисфункция левого желудочка при ИБС не обязательно является следствием острой ишемии миокарда или необратимых фиброзных изменений, вызванных инфарктом миокарда. Два других механизма могут вызвать более или менее длительную, но потенциально обратимую дисфункцию ЛЖ у больных с поражением коронарных артерий. Эти механизмы получили названия «гибернация» и «станнирование» миокарда.

В целом, жизнеспособный миокард обладает набором различных характеристик, включая целостность клеточной мембраны, сохранность метаболизма глюкозы, жирных кислот и инотропного резерва. Своевременная и точная диагностика жизнеспособного и, в частности, гибернированного миокарда, у больных ИБС с дисфункцией левого желудочка имеет большое значение, поскольку, во-первых, требует неотсроченной реваскуляризации для спасения его функции и, во-вторых – для прогнозирования восстановления функции после лечения.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда зарекомендовала себя, как высокочувствительный метод диагностики жизнеспособного миокарда. Чувствительность и специфичность при дифференциальной диагностике гибернированного миокарда с помощью ОФЭКТ составляет порядка 81% и 84%, соответственно. При этом применение ЭКГ-синхронизации перфузионных изображений и при использовании в качестве стресс-агента сублигвального приема нитроглицерина позволяет повысить чувствительность в верификации гибернированного миокарда до 94% [11].

Однако эталонным методом оценки жизнеспособности миокарда является оценка его метаболизма. На сегодняшний день основным методом, позволяющим оценить метаболизм миокарда является позитронно-

эмиссионная томография (ПЭТ), которая обладает уникальной способностью отражать физиологические и биохимические процессы в организме на субклеточном и молекулярном уровнях [2].

Для исследования метаболизма миокарда применяют РФП, синтезированные на основе веществ, принимающих участие в обменных процессах. Это жирные кислоты, меченные 11С и (для оценки метаболизма жирных кислот) и фтордезоксиглюкоза (ФДГ), меченная 18F (для оценки метаболизма глюкозы). «Золотым стандартом» в определении жизнеспособного миокарда является применение ПЭТ с 18F-ФДГ. По химической природе 18F-ФДГ представляет собой аналог глюкозы с замещенной гидроксильной группой при втором атоме углерода на ультракороткоживущий изотоп фтора. При внутривенном введении РФП проникает в межклеточное пространство и в миоциты, фосфорилируется гексокиназой до неактивного продукта, не вступающего в дальнейшие реакции и накапливается в клетке. Измеренное с помощью метода ПЭТ распределение концентраций 18F-ФДГ отражает различную скорость гликолиза в нормальном и ишемически пораженном миокарде.

Высокой диагностической точностью в определении жизнеспособности миокарда и прогнозировании улучшения функции ЛЖ после реваскуляризации является комбинация исследований миокардиального кровотока и метаболизма глюкозы. При этом нежизнеспособный участок миокарда характеризуется одновременным снижением миокардиального кровотока и метаболизма глюкозы (соответствие «match»). Повышенное накопление 18F-ФДГ в зоне сниженной перфузии (несоответствие – «mismatch») свидетельствует о потенциальной обратимости региональной дисфункции миокарда. Сопоставление показателей перфузии и метаболизма в дисфункциональном миокарде позволяет не только достоверно диагностировать жизнеспособный миокард, но дифференцировать характер его поражения. Радиодиагностические критерии различных типов ишемического поражения миокарда представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, каждому типу поражения миокарда соответствует строго определенная комбинация радиодиагностических критериев.

В кардиохирургии проблема эффективности реваскуляризации является крайне важной и связана не только с оценкой адекватности хирургического пособия, но и с оптимизацией отбора пациентов, у которых подобная тактика лечения приведет к максимально положительному результату [3]. Это становится наиболее актуальным с внедрением новых хирургических технологий – альтернативных методов реваскуляризации миокарда.

Поскольку, как уже отмечалось, одним из основных критериев отбора пациентов на данные процедуры является наличие жизнеспособного миокарда в зоне предполагаемого воздействия, применение радионуклидных методов обследования больных ИБС с конечной стадией

Табл. 1. Радиодиагностические критерии поражения миокарда

Состояние миокарда	Функция	Перфузия	Метаболизм
Норма	N	N	N
Ишемия	N/↓	N	↑
Станнинг	↓	N	N/↓
Гибернация	↓	↓	↑
Рубец	↓	↓	↓

поражения коронарных артерий при планировании их на альтернативные виды реваскуляризации миокарда является абсолютно обоснованным и целесообразным по ряду причин.

Во-первых, на дооперационном этапе это необходимо с целью идентификации объема жизнеспособного миокарда и дифференциации характера его поражения (гибернации, станнинга), особенно в бассейне неоперабельно пораженных коронарных сосудов, где планируется выполнение альтернативных технологий (рис. 1). Такая оценка позволит определить группу пациентов, у которой ожидается максимальный положительный эффект реваскуляризации и выделить группу пациентов, у которых реваскуляризация не приведет к улучшению их функционального статуса, но будет сопровождаться достаточно высоким риском интра- и послеоперационных осложнений.

Во-вторых, сегментарный подход комплексного анализа перфузии и функции миокарда, заложенный в основу обработки сцинтиграфических изображений при синхро-ОФЭКТ в комбинации с разработанными нами коронаросцинтиграфическими схемами [7], позволяют детально спланировать «адресную» реваскуляризацию миокарда с учетом анатомических особенностей коронарного русла и характера поражения миокарда у каждого конкретного пациента (рис. 2).

В-третьих, метод синхро-ОФЭКТ позволяет оценить динамику кровотока на уровне микроциркуляции именно в областях, где была выполнена «адресная» реваскуляризация. Это становится наиболее актуальным при использовании альтернативных технологий, поскольку все они направлены на улучшение регионального миокардиального кровотока и не предполагают восстановление антеградного кровотока, как, например, это имеет место при коронарном шунтировании (рис. 3).

Такой стандартизованный подход при обследовании пациентов на различных сроках после реваскуляризации, с одной стороны, позволит оценить эффективность данных методов, а с другой, – изучить механизмы современных альтернативных технологий, разрабатываемых для лечения больных ИБС.

Согласно нашим данным [7, 2], всем больным ИБС с диффузным поражением коронарных артерий или плохим дистальным руслом, планирующимся на альтернативные методы реваскуляризации миокарда, сначала должна быть выполнена ОФЭКТ миокарда, предпочтительнее методами, синхронизированными с

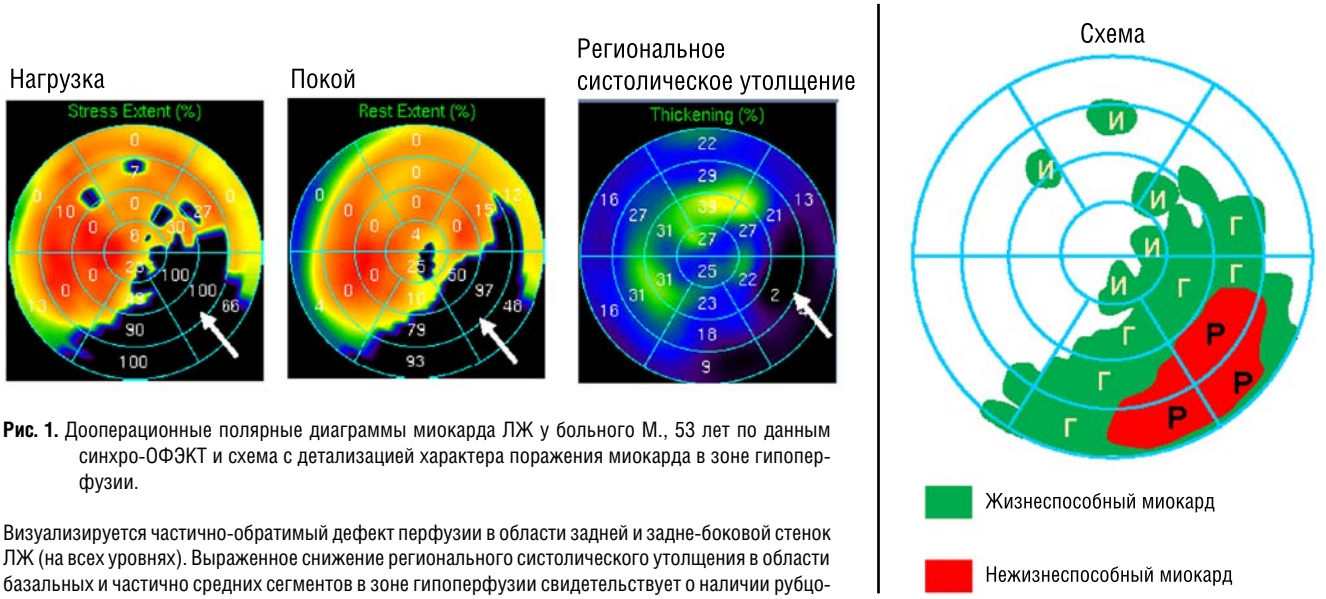

Рис. 1. Дооперационные полярные диаграммы миокарда ЛЖ у больного М., 53 лет по данным синхро-ОФЭКТ и схема с детализацией характера поражения миокарда в зоне гипоперфузии.

Визуализируется частично-обратимый дефект перфузии в области задней и задне-боковой стенок ЛЖ (на всех уровнях). Выраженное снижение регионального систолического утолщения в области базальных и частично средних сегментов в зоне гипоперфузии свидетельствует о наличии рубцового поражения только в этих отделах. Большая часть пораженного миокарда жизнеспособна.
И – ишемия, Г – гибернация, Р – рубец

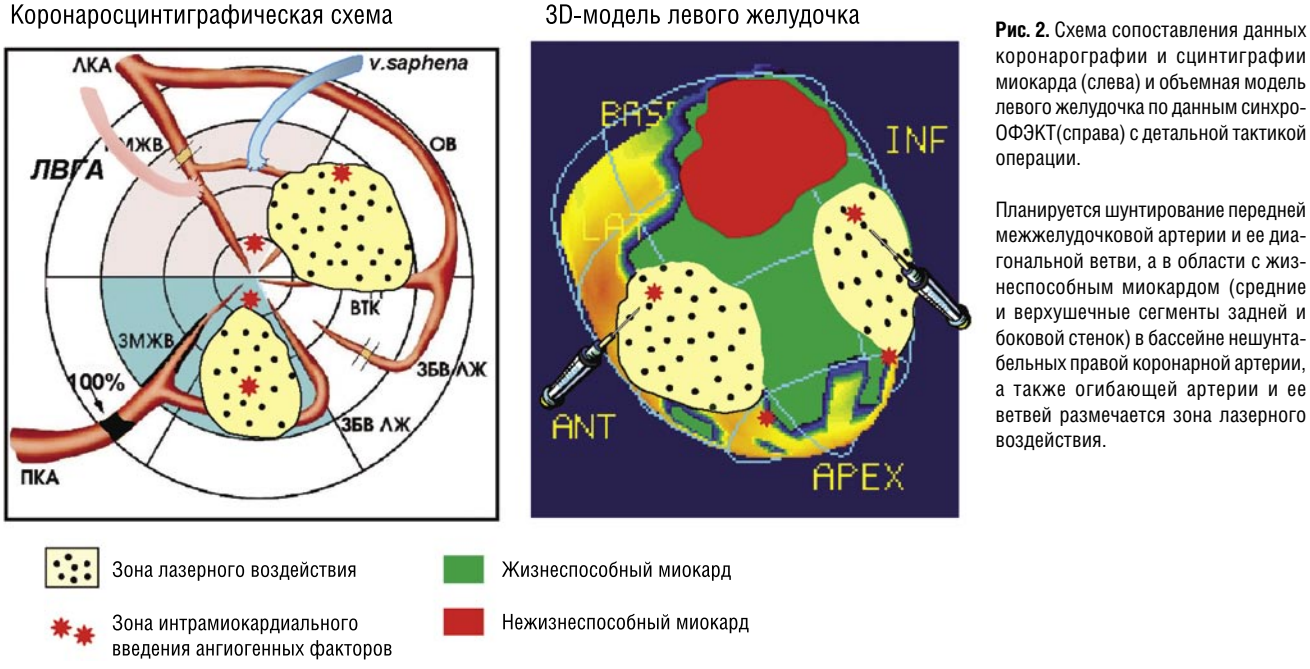

Рис. 2. Схема сопоставления данных коронарографии и сцинтиграфии миокарда (слева) и объемная модель левого желудочка по данным синхро-ОФЭКТ(справа) с детальной тактикой операции.

Планируется шунтирование передней межжелудочковой артерии и ее диагональной ветви, а в области с жизнеспособным миокардом (средние и верхушечные сегменты задней и боковой стенок) в бассейне нешунтабельных правой коронарной артерии, а также огибающей артерии и ее ветвей размечается зона лазерного воздействия.

ЭКГ (синхро-ОФЭКТ). В преобладающем большинстве случаев комплексной оценки перфузии и сократительной способности миокарда достаточно для достоверной верификации жизнеспособного миокарда (при наличии обратимых, частично-обратимых или необратимых дефектов перфузии в сочетании с умеренным снижением регионального систолического утолщения в зоне гипоперфузии) без дополнительного исследования метаболизма миокарда с помощью ПЭТ. Однако в ряде случаев (при наличии необратимых дефектов перфузии в сочетании с выраженным снижением регионального систолического утолщения) проведение ПЭТ представляется целесообразным, поскольку данное исследование позволяет уменьшить и минимизировать зону нежизнеспособного миокарда, что в свою очередь, позволяет рассчитывать на успех хирургического лечения у таких больных.

Определенные надежды сегодня связывают и с МРТ комбинированной с ОФЭКТ, которая могла бы изучить перфузию и функцию как бы в «одном окне». Некоторые исследования подчеркивают достаточную чувствительность таких исследований, однако, насколько эта методика близка по эффективности к ОФЭКТ и ПЭТ, все еще надлежит уста-

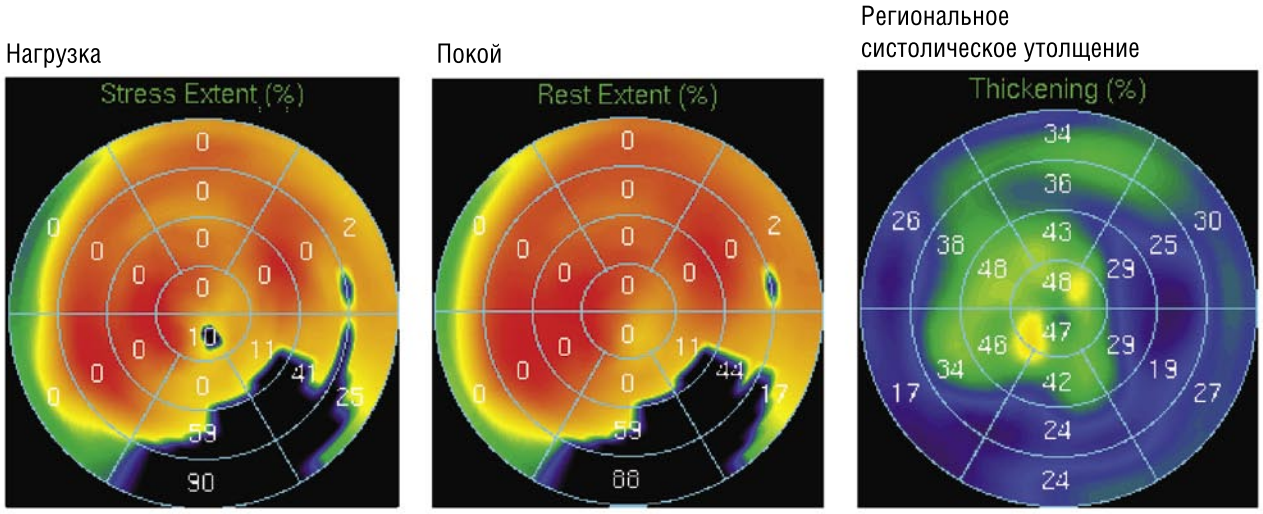

Рис. 3. Послеоперационные полярные диаграммы миокарда ЛЖ у больного М., 53 лет по данным синхро-ОФЭКТ
По сравнению с дооперационным исследованием (рис. 1) визуализируется нормализация перфузии по передней стенке (бассейн шунтированных коронарных артерий), а также существенное улучшение перфузии в области задней и боковой стенок (зона лазерного воздействия и интрамиокардиального введения ангиогенного фактора). Без изменения остаются только базальные и частично средние сегменты задней и задне-боковой стенок (зона рубцового поражения с незначительным количеством гибернированного миокарда).

новить. Оценку восстанавливаемости миокарда, как уже отмечалось, оценивают по выявлению гибернированного миокарда по данным синхро-ОФЭКТ или ПЭТ. Кроме того, как свидетельствуют данные [21], дополнительную прогностическую оценку восстановления миокарда может дать визуализация степени инфарцирования стенок миокарда с помощью отсроченной (delayed-enhanced) мульти-слайдовой магнитно-резонансной томографии, что очень важно у больных с ишемической кардиомиопатией.

В заключение, хотелось бы отметить, что прогресс современной кардиохирургии во многом обусловлен развитием новых высокотехнологичных методов визуализации. Качественная, а вслед за ней и количественная оценка анатомических структур сердца, их геометрических и функциональных характеристик, в настоящее время являются обязательным условием обследования больных кардиохирургического профиля. Основной особенностью радионуклидных методов является высокая чувствительность в отражении именно биохимических и функциональных аспектов изучаемых процессов, органов и систем. Другие, бурно развивающиеся в клинике, методы визуализации, обладая более высокой разрешающей способностью, позволяют точнее оценивать морфологические изменения [9]. Однако оценка функциональных изменений, возникающих на клеточном и молекулярном уровнях, пока остается за радионуклидными методами.

Литература

1. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., von Specht U. и др. Результаты ТМЛР в сочетании с ангиогенными факторами у больных с конечной стадией поражения коронарных артерий, 6 месяцев после операции // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2006. – Т. 7, № 5. – С. 266.
2. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Асланиди И.П., Вахромеева М.Н. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация: перфузия, функция и метаболизм миокарда. – М., 2004.
3. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Сигаев И.Ю. Реваскуляризация миокарда: меняющиеся подходы и пути развития // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1999. – № 6. – С. 102–112.
4. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Сигаев И.Ю. и др. Опыт 460 операций ТМЛР // Бюллетень НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева РАМН. – 2006. – Т. 7, № 5. – С. 74.
5. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Сигаев И.Ю. и др. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация – 10 лет операций // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН – 2007. – Т. 8, №3. – С. 34.
6. Бокерия Л.А., Вахромеева М.Н., Асланиди И.П. и др. Возможности методов ядерной диагностики в дифференциации жизнеспособного миокарда у больных ишемической болезнью сердца, планирующихся на трансмиокардиальную лазерную реваскуляризацию // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 13–24.
7. Вахромеева М.Н. Отбор больных и оценка результатов трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации с помощью методов ядерной медицины: Дисс. д-ра мед. наук. – М., 2003.
8. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Сцинтиграфия миокарда в ядерной кардиологии. – Томск, 1997. – С. 104–105.
9. Шумаков В.И., Остроумов Е.Н. Радионуклидные методы диагностики в клинике ишемической болезни и трансплантации сердца.
10. Шурупова И.В. Оценка перфузии и сократительной способности миокарда левого желудочка до и после реваскуляризации у больных ИБС методом ЭКГ-синхронизированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с 99mTc-тетрофосмином: Дисс. канд. мед. наук. – М., 2003.
11. Ющук Е.Н. Роль воспаления и нарушений метаболизма миокарда в патогенезе хронической сердечной недостаточности и новые методы ее медикаментозной коррекции. Дисс. д-ра мед. наук. – М., 2006.
12. Bestetti A., Triuzi A., Lomuscio A. et al. Myocardial scintigraphy by the gated SPECT method in coronary disease patients with postischemic stunning // G. Ital. Cardiol. – 1999. – № 29. – P. 143–148.
13. Fujii H., Ohashi H., Tsutsumi Y. et al. Radionuclide study of mid-term left ventricular function after endoventricular circular patch plasty // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2004. – Vol. 26, № 1. – P. 125–128.
14. Higuchi T., Taki J., Nakajima K. et al. Assesment of global and septal function after uncomplicated coronary artery bypass surgery by gated myocardial SPECT // Europ. J. Nucl. Med. – 1999ю – Vol. 26. – P. 961.
15. Hughes C., Biswas S.S., Yin B. et al. A comparison of mechanical and laser transmyocardial revascularization for induction of angiogenesis and arteriogenesis in chronically ischemic myocardium // JACC. – 2002. – Vol. 39, № 7. P. 1220–1228.

16. Ikonomidis I., Athanassopoulos G., Karatasakis G. et al. Dispersion of ventricular repolarization is determined by the presence of myocardial viability in patients with old myocardial infarction // Eur. Heart J. – 2000. – № 21. – P. 446–456.
17. Khurana R, Simons M. Insights from Angiogenesis Trials Using Fibroblast Growth Factor for Advanced Arteriosclerotic Disease // Trends Cardiovasc Med. – 2003. – № 13. P. 116–122.
18. Lansing A.M. Transmyocardial laser revascularization // Ann. Thorac. Surg. – 2000. № 70. – P. 1763.
19. Makela J., Ylitalo K.,. Lehtonen S. et al. Bone marrow – derived mononuclear cell transplantation improves myocardial recovery by enhancing cellular recruitment and differentiation at the infarction site // J. Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2007. – Vol. 134; № 3. – P. 565–572.
20. Miller D.D., Donohue T.J., Younis L.T. et al. Correlation of pharmalogical 99mTc-Sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary stenoses // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 2150–2160.
21. Ogawa M., Doi K., Fukumoto A., et al. Reverse-remodeling after coronary artery bypass grafting in ischemic cardiomyopathy: assessment of myocardial viability by delayed-enhanced magnetic resonance imaging can help cardiac surgeons // Int Cardiovasc Thorac Surg. – 2007. – № 6. – P. 673–675.
22. Pompilio G., Cannata A., Peccatori F. et al. Autologous peripheral Blood Stem Cell Transpartation for myocardial regeneration: A novel strategy for cell collection and surgical injection // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 78, № 5. – P. 1808–1813.