

УДК 616-073:616.12

С.М. Минин

E-mail: minin@cardio.tsu.ru

СЦИНТИГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МИОКАРДИАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ЖИРНЫХ КИСЛОТ С ^{123}I -ЙОДОФЕНОМ

ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра
СО РАМН

ВВЕДЕНИЕ

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 кровоток в сердечной мышце и т.д.

Выявление жизнеспособного миокарда в областях коронарной ишемии активно используется в клинической практике для выбора тактики оперативного лечения ишемической болезни сердца [1, 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]. Добутаминовая стресс-эхокардиография (ЭхоКГ) – 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, но и количественную оценку перфузии миокарда при введении контрастных препаратов [5], однако в настоящее время отсутствует разрешение к применению в Российской Федерации ультразвуковых контрастных препаратов.

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 позитронной эмиссионной томографии.

Впервые клиническое исследование с меченной ^{131}I -йодом олеиновой кислотой было выполнено в 1965 г. [7]. В качестве радиофармпрепаратов применяются меченные ^{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].

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 меченной ^{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, так как в участках постинфарктного кардиосклероза присутствуют как соединительнотканнные элементы, так и жизнеспособные кардиомиоциты [9].

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

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа была разбита на два основных этапа: экспериментальную и клиническую части. Исследованию подвергался раствор ^{123}I -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, мочевой пузырь) проводили на гамма-спектрометре «Trasor 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 64×64 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 проводили методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и показателя Вилкоксона-Манна-Уитни.

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 14.02.05 г. г. Томск).

В исследование были включены 18 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет, проходивших лечение в клинике ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. В це-

лях 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 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тетрофосмином, 199-Таллием в состоянии покоя, при необходимости выполнялась нагрузочная ОЭКТ миокарда. Внутривенно вводилось 370 МБк $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрила/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тетрофосмина. Исследование проводили через 1 час после инъекции РФП. Запись нативного сцинтиграфического изображения при проведении ОЭКТ миокарда с 199-Таллием выполняли через 15 мин после введения 185 МБк $^{199\text{Tl}}$ -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 проводилось только натощак или не ранее 3 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 проводили на томографической гамма-камере Омега-500 (Technicare, США-ФРГ) и гамма-камере «Форте» фирмы Philips. Сбор информации осуществляли, начиная с правой передней косой проекции (РАО-45°), в матрицу 64×64 пиксела с поворотом детектора гамма-камеры на 180° и радиусом вращения 35-40 см. Время экспозиции на одну проекцию составило 25-30 с, 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 сегмен-

те, 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 Taki J, где нормальный уровень накопления РФП от 70 – 100%, 1-я степень снижения – 69-56%, 2-я степень – 55-45%, 3-я степень – 44-30%, 4-я 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 ИССЛЕДОВАНИЯ

После внутривенного введения препарата интактным крысам содержание ^{123}I -Йодофена в 1 мл крови на 5-й 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-й минуте эксперимента (5,7%), к 30-й 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-й минуте составил 1,09 и находился на этом уровне до 60-й минуты. В печени на 5-й минуте также отмечалось высокое содержание препарата – 7,9%, а к 30-й минуте составило 4,7% от введенной дозы, что соответствует данным Корр J. с соавт. [10-12]. В легких на 5-й минуте исследования определялось всего 2,3% ^{123}I -Йодофена от введенной дозы, что указывает на возможность получения качественного скинтиграфического 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 скинтиграфии с ^{123}I -Йодофена становилось вполне приемлемым, начиная с 10-й минуты наблюдения. При этом оптимальным временем для записи скинтиграмм явилась 30-я минута исследования, когда накопление РФП в легких было на уровне фона.

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

Накопление РФП в перинфарктной зоне было в 1,5 раза выше, чем в области некроза ($p < 0,001$).

По данным Vyska K. с соавт. [13], существуют как минимум два патофизиологических механизма изменений метаболизма ЖК: нарушение их акку-

муляции, 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 предполагать наличие в перинфарктной зоне жизнеспособного миокарда. Это предположение согласуется с мнением Brown K.A., 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 минут 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 скинтиграфии у пациентов без инфаркта миокарда выявлялся дефект накопления РФП, что свидетельствовало о наличии ишемии миокарда ЛЖ. При исследовании с ^{123}I -Йодофеном на ранних скинтиграммах 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 скинтиграфии с ^{123}I -Йодофеном на предмет выявления жизнеспособного миокарда нами было обнаружено, что в области стабильного дефекта перфузии не происходит накопления ^{123}I -Йодофена, это свидетельствовало о выражен-

ном угнетении бета-окисления ЖК в данных областях миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Биологическое поведение ^{123}I -Йодофена характеризуются достаточно выраженной аккумуляцией РФП в сердце.

2. В эксперименте на кроликах были получены качественные скintiграммы сердца животного, что позволяет проводить его наружную детекцию.

3. 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.

4. Томоскintiграфия с ^{123}I -Йодофеном позволяет судить о наличии жизнеспособного миокарда, но при этом необходима комплексная оценка и перфузии, и метаболизма.

ЛИТЕРАТУРА

- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. с соавт. Стволовые клетки и их применение для регенерации миокарда // Сердечная недостаточность. 2003; 4 (20): 168-173.
- Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Ющук Е.Н. с соавт. Гибернирующий миокард и процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка // Сердечная недостаточность. 2001; 2 (4): 180-186.
- Заплатников К., Менцель К., Деберт Н. с соавт. Позитронно-эмиссионная томография с использованием ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в кардиологической диагностике // Кардиология. 2005; 2: 90-99.
- Саидова М.А. Современные методы диагностики жизнеспособного миокарда // Кардиология. 2005; 9: 47-54.
- Shinoni S., Frangogiannis G., Aggeli C.J., et al. Identification of hibernating myocardium with quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography // Circulation. 2002; 107: 538-544.
- Bing R.J. The metabolism of the heart. // Harvey Lect. – 1954. – Vol. 55. P. 27-70.
- Evans J.R., Gunton R.W., Baker R.G., Beanlands D.S., Spears J.C. Use of radioiodinated fatty acids for photoscans of the heart // Circulation. – 1965. – Vol. 16. – P. 1-10.
- Dreyfuss F., Hochman A., Ben-Porath M. Uptake of radioiodine by the infarcted heart // Isr. Med. J. – 1958. – Vol. 17. – P. 219.
- Brown K.A. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging // Circulation – 1991. – Vol. 83. – P. 363-381.
- Kropp J., Ambrose K.R., Knapp F.F. Jr., Nissen H.P., Biersack H.J. Incorporation of radioiodinated IPPA and BMIPP fatty acid analogues into complex lipids from isolated rat hearts. Nucl Med Biol 1992; 19 ; 283-288.
- Kropp J., Knapp F.F. Jr., Assman T., Ambrose K.R., Biersack H.J. Metabolites of IPPA, BMIPP and DMIPP fatty acids in rat hearts. A quantitative HPLC study. // In: Nuclear medicine – state of the art in Europe. Proceedings of the European Nuclear Medicine Congress. Stuttgart New York: Schattalier 1991; 109-111.
- Nishimura T., Sago M., Kihara K., et al. Fatty acid myocardial imaging using ^{123}I - 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; 15: 341-345.

- Feinendegen L.E.; Vyska K.; Freundlieb C.; Hock A.; Machulla H.J.; Kloster G.; Stocklin G. Non-invasive analysis of metabolic reactions in body tissues, the case of myocardial fatty acids // Eur J Nucl Med 1981; 6(5): 191-200.

SCINTIGRAPHIC ASSESSMENT OF MYOCARDIAL METABOLISM OF FATTY ACIDS USING ^{123}I -IODOPHEN

S.M. Minin

SUMMARY

Experimental and clinical investigations of a new radiopharmdrug ^{123}I -Iodophen aimed at assessing myocardial metabolism of fatty acids were performed. The results of the experiment revealed that biological behavior of the drug is characteristic of its rather marked accumulation in the heart. Clinical studies results demonstrated that tomography using the drug allows to judge about presence of viable myocardium but complex assessment of perfusion and metabolism is needed.

Key words: scintigraphy, metabolism, fat acids.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ СТАТЕЙ!

Убедительная просьба соблюдать требования к рукописям, представляемым в «СМЖ». Обращаем Ваше внимание, что работы, оформленные с нарушением требований к рукописям, представляемым в «СМЖ», не будут приниматься к рассмотрению. Единые требования к рукописям, представляемым в «Сибирский медицинский журнал», публикуются ежегодно в первом номере журнала и могут быть запрошены авторами по e-mail: medicina@tomsk.ru

Редакционная коллегия «СМЖ»