

УДК 616-073:616.12

**Ю.Б. Лишманов, И.Ю. Ефимова, В.И. Чернов,
Ж.В. Веснина, Н.Г. Кривоногов, Е.В. Макарова,
С.И. Сазонова, К.В. Завадовский, С.М. Минин**

E-mail: nuclear@cardio.tsu.ru

СЦИНТИГРАФИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ ДИАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И МОНИТОРИНГА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ СЕРДЦА

ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра
СО РАМН

Ядерная кардиология – разновидность лучевой диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанная с введением в организм радиофармпрепаратов (РФП). Отличительной чертой методов ядерной кардиологии является их функциональность. Уступая рентгеновской или магнитно-резонансной томографии в разрешающей способности, методы радионуклидной индикации позволяют на молекулярном уровне оценивать физиологические и патофизиологические изменения, происходящие в организме (molecular imaging). Благодаря этому радионуклидные методы исследования сердечно-сосудистой системы (ССС) позволяют исследовать общую и сегментарную сократимость сердца, диагностировать нарушения перфузии жизненно важных органов, оценить состояние иннервации и метаболизма сердечной мышцы, определить жизнеспособность ишемизированного миокарда, выявить повреждения кардиомиоцитов, визуализировать воспалительные поражения ССС.

Основными клиническими задачами ядерной кардиологии являются диагностика ССЗ, выбор тактики и оценка результатов лечения, а также определение прогностических критериев развития заболевания. Научные проблемы ядерной кардиологии можно сформулировать следующим образом:

- разработка и апробация новых РФП;
- усовершенствование регистрирующей аппаратуры и систем автоматизированной обработки результатов исследования;
- описание сцинтиграфической семиотики сердечно-сосудистых заболеваний и внедрение современных методов радионуклидной диагностики в кардиологическую клинику.

Ядерная кардиология является одной из наиболее бурно развивающихся отраслей лучевой диагностики. Возьмем, к примеру, перфузионную сцинтиграфию миокарда. Благодаря таким ее преимуществам, как высокая информативность, простота метода и безопасность для пациента, а также возможность сочетания с нагрузочными пробами, количество таких процедур

в Европе удваивается каждые 5 лет, значительно опережая динамику количественного роста других исследований ССС.

Известно, что клинические проявления коронарной ишемии представляют собой лишь вершину айсберга. Согласно схеме Nesto R., по мере стресс-индуцированного увеличения потребности миокарда в кислороде у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) сначала нарушается перфузия, затем метаболизм сердца, вследствие чего развивается сократительная дисфункция, появляются изменения на ЭКГ и лишь затем стенокардия [1]. Именно поэтому перфузионная сцинтиграфия сердца позволяет диагностировать ИБС на самых ранних стадиях заболевания, в том числе и при сомнительных результатах ЭКГ-нагрузочных тестов. Перфузионная сцинтиграфия миокарда дает возможность на 30-40% снизить затраты на диагностические процедуры и лечебные вмешательства у пациентов с подозрением на ИБС [2]. Данную процедуру обычно выполняют при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) с изотопами таллия или РФП, мечеными технецием-99m (^{99m}Tc).

Совместными усилиями ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН и ФГНУ НИИ ядерной физики разработан, апробирован и внедрен в повседневную клиническую практику РФП для перфузионной сцинтиграфии миокарда – хлорид таллия-199 (^{199}Tl) [3, 4, 5]. Указанный нуклид может быть получен на экономически рентабельных ускорителях средней мощности, а благодаря более короткому периоду его полураспада по сравнению с традиционным нуклидом ^{201}Tl (7,4 ч и 72 ч соответственно), диагностическая доза ^{199}Tl оказывает многократно меньшее лучевое воздействие на пациента [3]. К преимуществам перфузионной сцинтиграфии с ^{199}Tl относится возможность дифференциальной диагностики ишемизированного миокарда и постинфарктного рубца за одну инъекцию РФП. Для этого достаточно получить ранние (через 10-15 мин после стресс-теста) и отсроченные (спустя 3-4 ч) томосцинтиграммы левого желудочка. Преходящие дефекты перфузии визуализируются в областях транзиторной ишемии, а стабильные соответствуют, как правило, зоне инфаркта миокарда, постинфарктного кардиосклероза или гибеонированного миокарда [6].

Соединение ^{199}Tl с диэтилдитиокарбаматом (ДДК) позволило нам создать универсальный РФП для диагностики церебральной и миокардиальной ишемии – ^{199}Tl -ДДК. Томосцинтиграфия с использованием однократной инъекции данного РФП обладает высокой чувствительностью и специфичностью в оценке церебральной и миокардиальной перфузии, обеспечивая при относительно низкой себестоимости уменьшение экспозиционной дозы облучения пациента и удовлетворительное качество получаемых изображений [7].

Нами было изучено влияние аортокоронарного шунтирования (АКШ) в сочетании с искусственным кровообращением (ИК) на перфузию головного мозга. Корреляция показателей перфузионной сцинтигра-

фии головного мозга с параметрами когнитивной функции указывает на то, что ухудшение перфузии головного мозга после АКШ с использованием ИК является основным патогенетическим звеном нейропсихологической дисфункции, возникающей у 55% таких больных. Выполнение операции на работающем сердце или профилактическое введение инстенона позволяет предупредить или значительно снизить риск вышеуказанных нарушений [8, 9].

Следует заметить, что в последние 15 лет для перфузионной сцинтиграфии сердца все чаще начинают использовать РФП на основе ^{99m}Tc (тетрофосмин и метилизобутилизонетрил (МИБИ)) [10, 11]. Данные РФП накапливаются в кардиомиоцитах путем пассивной диффузии и не перераспределяются в миокарде, поэтому для дифференциальной диагностики ишемии и постинфарктного кардиосклероза при обследовании пациентов выполняют две инъекции: на пике нагрузочной пробы и в покое [10]. Благодаря короткому периоду полураспада ^{99m}Tc ($T_{1/2}=6$ ч), идеальному спектру излучения и невысокой цене, эти препараты завоевывают все большую популярность в мировой практике. Вместе с тем использование ^{99m}Tc -тетрофосмина и ^{99m}Tc -МИБИ, естественно, подразумевает бесперебойное снабжение клиник ^{99m}Tc . Оригинальная технология производства этого нуклида была разработана нами совместно с НИИЯФ ТПУ. Технеций обладает целым рядом достоинств:

- способность метить большое число «холодных» диагностических реагентов;
- невысокая себестоимость получения;
- низкая радиационная нагрузка на организм пациента;
- оптимальный для регистрации спектр излучения.

В Томске с 2004 г. начат выпуск абсорбционных генераторов ^{99m}Tc , которые уже сейчас поставляются во многие радиоизотопные лаборатории Сибири и Урала. При этом стоимость Томских генераторов в 2 раза ниже импортных. На сегодняшний день это единственное производство РФП в России, отвечающее требованиям ОСТ 42-510-98 (GMP).

По заданию Фармкомитета РФ нами были проведены экспериментальные и клинические испытания одного из комплексов технеция для перфузионной сцинтиграфии сердца на основе метилизобутилизонетрила – ^{99m}Tc -МИБИ (Технетрил), разработанного в НИИ биофизики. Показано, что сцинтиграфические исследования миокарда с этим РФП и с ^{199}Tl по своей чувствительности и специфичности вполне сопоставимы [12].

Выполнение сцинтиграфии сердца с ^{99m}Tc -технетрилом в ЭКГ – синхронизированном режиме позволяет оценивать одновременно перфузию и сократимость миокарда.

Помимо диагностики коронарной недостаточности перфузионная сцинтиграфия сердца широко используется для оценки результатов лечения (хирургического или медикаментозного). Полученные нами

результаты свидетельствуют об улучшении перфузии миокарда у больных ИБС после АКШ [13]. Впервые в мировой практике нам удалось доказать положительное влияние цитопротектора триметазидина на миокардиальный кровоток [14].

Кроме того, перфузионную сцинтиграфию миокарда можно весьма эффективно использовать для прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у больных ИБС. Так, было показано, что у лиц, перенесших инфаркт миокарда, перфузионная сцинтиграфия сердца в прогностическом плане превосходит ангиографию, и выполнение последней существенно не повышает предсказательную ценность комплексного обследования [15]. Мы установили, что к радионуклидным предикторам кардиальных событий у больных ИБС относятся:

- величина дефекта перфузии (ДП); (с ростом величины ДП возрастает % годовой летальности);
- наличие преходящих дефектов перфузии (у пациентов с наличием преходящих ДП увеличивается % частоты сердечных катастроф по сравнению с больными без их наличия) [16, 17].

Сцинтиграфия миокарда с фосфатными комплексами ^{99m}Tc , в частности с ^{99m}Tc -пирофосфатом (^{99m}Tc -ПФ), является известным методом верификации острого инфаркта миокарда (ОИМ), особенно в сложных диагностических случаях. Принцип метода основан на способности пирофосфатных комплексов связываться со свободным Ca^{2+} необратимо поврежденного миокарда. Характерным для ОИМ является локальное (очаговое) включение ^{99m}Tc -ПФ в зону некроза, наиболее четко определяемое на 2-е-12-е сутки от начала заболевания.

В плане создания новых методик в лаборатории радионуклидных методов исследования ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН отработан способ диагностики воспалительных поражений сердца с помощью меченных ^{99m}Tc -гексаметилпропиламинооксимом (^{99m}Tc -ГМПАО) аутолейкоцитов. По нашим данным, сцинтиграфия сердца с аутолейкоцитами, мечеными ^{99m}Tc -ГМПАО, обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике инфекционного эндокардита (78% и 90%, соответственно) и острого миокардита (100% и 90% соответственно) [18]. Распределение РФП при этом может быть как диффузным, так и очаговым, что дает возможность оценить распространенность воспалительного процесса в сердечной мышце. Необходимо отметить, что метод наиболее чувствителен в острую стадию процесса. Если в динамике лечения отмечается изменение диффузного накопления индикатора на очаговое, то можно говорить о завершении воспалительного процесса.

Нами был разработан новый отечественный РФП ^{99m}Tc -ципрофлоксацин для диагностики септического воспаления, проведены его экспериментальные испытания. Показано, что данный препарат способен избирательно накапливаться в очаге инфекционного воспаления, что указывает на его функциональную пригодность для диагностики данной патологии [19].

Кроме того, предложены и внедрены в клиническую практику методы меченых аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга. Предложенная методика позволила доказать, что внутрикороарное введение указанных клеток обеспечивает их проникновение и фиксацию в пораженном миокарде левого желудочка [20].

К сожалению, перфузионная сцинтиграфия не всегда позволяет оценить жизнеспособность ишемизированного миокарда. Для радионуклидного исследования метаболизма миокарда используют два основных метода визуализации: позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) и ОЭКТ, которые позволяют оценить следующие метаболические звенья:

- поглощение глюкозы – ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ);
- метаболизм жирных кислот (ЖК) – ПЭТ и ОЭКТ с мечеными ЖК (^{11}C -ЖК, ^{123}I -ЖК);
- активность цикла Кребса – ПЭТ с ^{11}C -ацетатом.

Оценка жизнеспособности миокарда с помощью ПЭТ в 35% случаев позволяет определить наиболее адекватную тактику лечения больных, перенесших инфаркт миокарда. Так, полное совпадение дефектов перфузии и метаболизма свидетельствует о нежизнеспособности миокарда, тогда как накопление ^{18}F -ФДГ в зонах аперфузии указывает на наличие в этой области функционально активных кардиомиоцитов, находящихся в состоянии гибернации.

Наиболее доступным методом оценки биоэнергетики миокарда на сегодня остается сцинтиграфия с ^{123}I -жирными кислотами, которая дает возможность получить качественные томосрезы сердца и оценить жизнеспособность миокарда без применения ПЭТ [21].

Томскими радиологами также ведется работа по применению радионуклидных методов исследования для оценки метаболизма миокарда с помощью меченых ^{123}I жирных кислот. С этой целью в нашей лаборатории проведены экспериментальные испытания РФП на основе 15-(p -йодфенил)-3-метилпентадекановой кислоты (^{123}I -ФПДК). Показано, что ^{123}I -ФПДК (^{123}I -Йодофен) по своему биологическому поведению в организме экспериментальных животных отвечает требованиям, предъявляемым к кардиотропным препаратам. Высокая концентрация и замедленный метаболизм этого РФП в миокарде позволяют получить качественное сцинтиграфическое изображение сердечной мышцы и выполнять ОЭКТ сердца.

Нами показано, что у больных ИБС в области миокарда с нарушенной перфузией отмечается и нарушение метаболизма ЖК на ранних изображениях с ^{123}I -Йодофеном, которое исчезает на отсроченных сцинтифото. Данный факт свидетельствует о сохраненном метаболизме ЖК в миокарде у данных пациентов. У больных, у которых отсутствуют жизнеспособные кардиомиоциты в области постинфарктного рубца, аккумуляция жирных кислот отсутствует как на ранних, так и на отсроченных сцинтиграммах.

В настоящее время в лаборатории радионуклидных методов исследования проводятся экспериментальные

испытания ^{123}I -метайодбензилгуанидина (^{123}I -МИБГ) – РФП для сцинтиграфической оценки активности адреналовой системы. Снижение аккумуляции данного РФП свидетельствует о нарушении адренергической иннервации миокарда [22]. Исследования с данным препаратом особенно важны в диагностике поражений миокарда при системных заболеваниях, кардиомиопатиях и аритмиях.

Благодаря научным разработкам коллектива лаборатории радионуклидных методов исследования и созданию регионального производства медицинских радионуклидов проведено свыше 80 000 исследований у 34 000 пациентов. Клиническое использование препаратов на основе ^{199}Tl позволило сэкономить только на закупке РФП более 2 млн. долларов. Все это обусловило то, что количество сцинтиграфических исследований сердца на 1000 жителей в г. Томске значительно превышает данный показатель не только в России, но и во многих европейских странах.

За последние 12 лет сотрудниками лаборатории было опубликовано 182 статьи по проблемам ядерной кардиологии, из них – 172 в отечественных журналах и 10 – в зарубежных, издано 3 монографии, 10 глав в монографиях, 2 методических пособия МЗ и СР РФ, получено 11 патентов на изобретения, сделано 218 докладов на Российских форумах и конференциях и 80 – на зарубежных, подготовлено 15 докторов и 49 кандидатов медицинских наук.

Дальнейшие перспективы развития ядерной кардиологии, несомненно, связаны с развитием ПЭТ-технологий. ПЭТ-исследования в кардиологии дают возможность получения фундаментальных знаний о физиологии и патофизиологии сердца, позволяя оценить *in vivo*:

- скорость и объем миокардиального кровотока, что особенно важно при обследовании пациентов с многососудистыми поражениями;
- жизнеспособность миокарда, в частности исследование метаболизма глюкозы, позволяет избежать ложно положительных результатов, полученных при использовании ЖК, так как ^{18}F -ФДГ даже в условиях недостаточной оксигенации накапливается в гибернированном миокарде;
- степень гипоксии миокарда, что не удалось сделать при помощи сцинтиграфии.

В США насчитывается уже более 900 ПЭТ-центров, а в Европе их количество превышает 400. В России же подобные исследования доступны лишь жителям Москвы и Санкт-Петербурга. При этом в Томске сложились уникальные условия для создания ПЭТ-центра: здесь сосредоточены высококвалифицированные специалисты: радиологи, физики, радиохимики, имеющие опыт создания новых РФП. Имеется циклотрон, на котором можно получать все известные позитрон-излучающие нуклиды. ПЭТ-центр здесь может быть организован при вполне скромных капиталовложениях на ПЭТ-КТ-сканер и радиохимию и в минимальные сроки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nesto R.W., Kowalchuk G.J. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.* 1987; 59(7): 23-30.
2. Shaw L.J., Hachamovitch R., Berman D.S., Marwick T.H., Lauer M.S. et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. *Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. J Am Coll Cardiol.* 1999; 33(3): 661-669.
3. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Сцинтиграфия миокарда в ядерной кардиологии. - Томск: Из-во ТГУ, 1997, 276 С.
4. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., Кривоногов Н.Г. Перфузионная сцинтиграфия с ^{99m}Tl хлоридом в эксперименте. *Мед радиология* 1988; 3: 13-16.
5. Чернов В.И., Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г. ^{99m}Tl -хлорид в оценке перфузии миокарда в эксперименте. Сообщение 2. *Мед. радиология* 1989; 2: 8-10.
6. Nielsen A.T., Morris K.G., Murdock R. Linear relationship between the distribution of thallium-201 and blood flow in ischemic and non-ischemic myocardium during exercise. *Circulation.* 1980; 61: 797-801.
7. Лишманов Ю.Б., Дыгай И.А., Скуридин В.С., Кривоногов Н.Г., Швера И.Ю. и др. Первый опыт исследования ^{99m}Tl -диэтилдитиокарбамата для визуализации церебральной и миокардиальной перфузии. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 1997; 1: 8-20.
8. Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова И.Ю., Ахмедов Ш.Д., Подоксенов Ю.К., Лишманов Ю.Б. Профилактика нарушений мозговой перфузии и нейрокогнитивной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2002; 3: 38-43.
9. Чернов В.И., Ефимова Н.Ю., Ефимова И.Ю., Ахмедов Ш.Д., Подоксенов Ю.К., Лишманов Ю.Б. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -ГМПАО в оценке церебральных осложнений аортокоронарного шунтирования. *Мед. радиология и рад. безопасность.* 2003; 48(3): 28 – 34.
10. Cobman P.S., Metherall J.A., Cao Q. Comparison of redistribution thallium-201 uptake with resting sestamibi uptake in coronary artery disease. *J Nucl Med* 1992; 33(5): 905.
11. Kelly J.D., Forster A.M., Higley B. et al. Technetium-99m Tetrofosmin as a new Radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1993; 34: 222.
12. Веснина Ж.В., Чернов В.И., Лишманов Ю.Б. Сравнительная характеристика возможностей сцинтиграфии с ^{99m}Tc -техникардом (^{99m}Tc -МИБИ) и хлоридом ^{99m}Tl в выявлении коронарной ишемии. *Акт. Вopr. кардиологии.* 1994; 8: 18-22.
13. Лишманов Ю.Б., Веснина Ж.В., Пекарский В.В., Чернов В.И., Чернявский А.М. и др. Сцинтиграфия миокарда с таллием-199 в оценке хирургического лечения ишемической болезни сердца. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 1994; 2: 31-33.
14. Чернов В.И., Гарганеева А.А., Веснина Ж.В., Лишманов Ю.Б. Перфузионная сцинтиграфия миокарда в оценке результатов курсового лечения триметазидином больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2001; С: 14-16.
15. Iskandrian A.S., Chae S.C., Heo J., Stanberry C.D., Waaserleben V., Cave V. Independent and incremental prognostic value of single photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging in coronary artery disease. *Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 665-670.
16. Чернов В.И., Салпагарова С.М., Зяблов Ю.И., Веснина Ж.В., Лишманов Ю.Б. Методические аспекты использования однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -технетрилом для прогноза течения ишемической болезни сердца у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. *Мед. радиология и рад. безопасность.* 2002; 1: 40-45.
17. Чернов В.И., Салпагарова С.М., Зяблов Ю.И., Веснина Ж.В., Лишманов Ю.Б. Прогностическая оценка результатов клинико-инструментальных и сцинтиграфических исследований у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2001; 3: 64-68.
18. Лишманов Ю.Б., Сазонова С.И., Чернов В.И., Князева Е.К., Евтушенко А.В. Сцинтиграфическая диагностика воспалительных поражений сердца. *Мед радиология и рад. безопасность.* 2004; 49(2): 59-66.
19. Лишманов Ю.Б., Сазонова С.И., Соколов Е.Г., Завадовский К.В., Чернов В.И. Экспериментальное исследование радиофармпрепарата « ^{99m}Tc -ципрофлоксацина» для визуализации очагов инфекционного воспаления». *Мед. радиология и рад. безопасность.* 2002; 4: 49-54.
20. Карпов Р.С., Попов С.В., Марков В.А., Сулова Т.Е., Рябов В.В. и др. Аутологичные моноклеарные клетки костного мозга в процессах восстановительной регенерации при остром инфаркте миокарда. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2005; 4: 239-242.
21. Pippin J.J., Jansen D.E., Henderson E.B. Myocardial fatty acid utilization at various workloads in normal volunteers: iodine-123 phenylpentadecanoic acid and single photon emission computed tomography to investigate myocardial metabolism. *Am J Cardiol Imaging.* 1992; 6: 99-108.
22. Shiga K., Sugihara H., Inoue T., Fujita N., Ogawa F. et al. The distribution and kinetics of ^{123}I -MIBG in normal human hearts. *Kaku-Igaku* 1993; 30 (11): 1359-1367.

SCINTIGRAPHY AS A TOOL OF DIAGNOSIS, PREVENTION AND MONITORING OF CARDIAC DISEASES TREATMENT

Yu.B. Lishmanov, I.Yu. Yefimova, V.I. Chernov, Zh.V. Vesnina, N.G. Krivonogov Ye.V. Makarova, S.I. Sazonova, K.V. Zavadovski, S.M. Minin

SUMMARY

Main achievements and tendencies of cardiovascular diseases' radionuclide diagnosis are presented. Possibilities of nuclear cardiology in the diagnosis of disturbed perfusion of vital organs, assessment of innervation and myocardial metabolism status, determination of its viability, revealing injured cardiomyocytes and visualization of inflammatory processes in the heart are discussed.